

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**TESIS DOCTORAL**

**Evolución del modelo de financiación de la investigación  
clínica en cáncer de mama durante las dos últimas décadas**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

**Yolanda Jerez Gilarranz**

Directores

**Miguel Martín Jiménez  
Sara López-Tarruella Cobo  
Iván Márquez Rodas**

**Madrid, 2017**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**Departamento de Medicina I**



***"EVOLUCIÓN DEL MODELO DE FINANCIACIÓN  
DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN CÁNCER DE  
MAMA DURANTE LAS DOS ÚLTIMAS DÉCADAS"***

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**Yolanda Jerez Gilarranz**

Bajo la dirección de los doctores

**Miguel Martín Jiménez**

**Sara López-Tarruella Cobo**

**Iván Marquez Rodas**

Madrid, 2015

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE CIENCIAS DE MEDICINA  
Departamento de Medicina



***"EVOLUCIÓN DEL MODELO DE FINANCIACIÓN  
DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN CÁNCER DE  
MAMA DURANTE LAS DOS ÚLTIMAS DÉCADAS"***

Memoria para optar al grado de doctor presentada por  
**Yolanda Jerez Gilarranz**

Bajo la dirección de los doctores

**Miguel Martín Jiménez**  
**Sara López-Tarruella Cobo**  
**Iván Márquez Rodas**

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

FACULTAD DE CIENCIAS DE MEDICINA  
Departamento de Medicina

TESIS DOCTORAL

***"EVOLUCIÓN DEL MODELO DE FINANCIACIÓN  
DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN CÁNCER DE  
MAMA DURANTE LAS DOS ÚLTIMAS DÉCADAS"***

Memoria para optar al grado de doctor presentada por

**YOLANDA JEREZ GILARRANZ**

Bajo la dirección de los doctores

**MIGUEL MARTÍN JIMENEZ**

**SARA LÓPEZ-TARRUELLA COBO**

**IVÁN MÁRQUEZ RODAS**

## **Viaje a Ítaca**

*"Cuando partas hacia Ítaca has de rogar que el camino sea largo,  
lleno de aventuras, lleno de conocimiento.  
Has de rogar que el camino sea largo, que sean muchas las madrugadas de  
entradas en un puerto que tus ojos ignoraban,  
y que vayas a ciudades a aprender de los que saben.*

*Ten siempre en el corazón la idea de Ítaca.  
Has de llegar a ella, ese es tu destino, pero no fuerces jamás la travesía.  
Es preferible que dure muchos años, que seas viejo cuando fondees en la isla,  
rico de todo lo que habrás ganado haciendo el camino,  
sin esperar que te dé más riquezas.*

*Ítaca te ha dado un bello viaje, sin ella jamás habrías partido.  
Y si la encuentras pobre, no es que Ítaca te haya engañado. Como el sabio en  
que te habrás convertido sabrás muy bien lo que significan las Ítacas."*

*Adaptación de poema de Konstantínos Kavafis por LLuis Llach.*

## **AGRADECIMIENTOS:**

A mis padres, los cuales con ya 60 años y una vida solucionada no dudaron en complicársela para ofrecer una oportunidad a la mía, gracias por regalarme los valores que hoy rigen mi persona. Os echo mucho de menos.

A mis hermanos y sobrinos, que me dan fuerza y me demuestran cada día lo maravilloso que es la vida en familia. Cada uno diferente, pero todos ellos imprescindibles.

A Alfonso, ya que sin él esto no sería posible, gracias por apoyar mis locuras y ayudarme a que se vuelvan cuerdas, gracias por seguir pensando que "juntos podemos con todo". A Javier, quien consigue impresionarme cada día, demostrando que la alegría y las ganas de vivir son las bases fundamentales para crecer y que una sonrisa es capaz de mover montañas. Quién me iba a decir cuando le conocí, que un minúsculo bebé iba a ser capaz de darme la mayor lección de mi vida.

A mis suegros y cuñados, los cuales han pasado a ser parte de mi familia, y están siempre dispuestos a ayudar en lo que se les necesite, no podría haber terminado este proyecto sin ellos.

Un agradecimiento especial se merecen mis directores de tesis. Al Dr Martín, quien me ha ofrecido una oportunidad maravillosa de desarrollar mis sueños, tanto en mi vida laboral, como en la personal. Gracias por los conocimientos que me aportas cada día y gracias por permitirme formar parte de tu equipo. Es de agradecer que, siendo una de las personas más inteligentes que conozco, no descuides ni un momento valores tan importantes como la humanidad y la humildad, creo que tiene un gran mérito. Nunca olvidaré el día que fui a tu despacho a hablarte de mi hijo Javier por primera vez, y tú reaccionaste dándome un gran abrazo y todo tu apoyo. Gracias de veras por ser así. A la Dra López-Tarruella, quien me ofrece cada día la oportunidad de aprender nuevos conocimientos, es una inspiración para luchar por ser mejor profesional. Es una maravilla contar con una compañera de su nivel, considerándola sin ninguna duda una gran profesora. Aunque es un gran orgullo poder decir que es aún

mejor persona, capaz de acompañarte en cualquier aspecto de tu vida, alegrándose en los buenos momentos, y apoyándote en los malos, aunque ello conlleve un sobreesfuerzo para ella. Al Dr Márquez, quien ya en calidad de residente mayor comenzó a ayudarme a crecer, a guiarme en una adecuada formación, y que una vez que somos compañeros de trabajo me permite ser su back up sin dudarlo. Siempre he pensado que, por muy duro que pueda ser el trabajo, estando rodeada de buenos profesionales y mejores personas, es un lujo llevarlo a cabo.

A mis pepitos grillos particulares, a la responsable de la Unidad de Investigación de Oncología del H. Gregorio Marañón, T. Massarra, a la Dra. R López y al Dr. G. Tapia, los cuales son capaces de saber estar ahí en cada momento, conociendo mis alegrías, mis miedos y angustias sólo con mirarme la cara, y no dudan en ofrecerme su apoyo y ayuda para seguir por el buen camino. Me demuestran lo importante que es el afán de superación, y la necesidad de seguir buscando nuestras "Ítacas" pase lo que pase.

A María del Monte, por su apoyo profesional y personal, continuamente pendiente para ayudar en lo que se la necesite. Gracias de veras.

A Inmaculada Romero y Fuencisla Sanz, directoras de la biblioteca del Hospital Gregorio Marañón y Facultad de Enfermería de la Universidad Complutense de Madrid, las cuales me han ofrecido su ayuda altruista para poder desarrollar este proyecto.

A mis pacientes, las que me enseñan cada día lo importante que es seguir luchando por ampliar nuestros conocimientos, las que ponen en nuestras manos su futuro con la esperanza de que seamos capaces de ofrecerles nuevas oportunidades que les permita mejorar su vida. Es una gran responsabilidad que nos debe obligar a continuar investigando y poniendo a su disposición nuestros conocimientos para el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas. Debemos comprender que son sin duda el motor de nuestro trabajo, y se merecen que pongamos en ello todo nuestro esfuerzo.

# **ÍNDICE**

<b>SUMMARY .....</b>	<b>13</b>
----------------------	-----------

<b>RESUMEN .....</b>	<b>17</b>
----------------------	-----------

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>21</b>
-----------------------------	-----------

1.1 HISTORIA DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS .....	21
--	----

1.2 DEFINICIÓN GENERAL DE ENSAYO CLÍNICO.....	23
---	----

1.3 ETAPAS DE UN ENSAYO CLÍNICO.....	23
--------------------------------------	----

1.3.1 Diseño del estudio: .....	23
---------------------------------	----

1.3.2 Formulación de hipótesis .....	24
--------------------------------------	----

1.3.3 Obtención y análisis de datos. ....	25
---	----

1.3.4 Interpretación de los datos. ....	25
---	----

1.3.5 Resultados y difusión. ....	25
-----------------------------------	----

1.3.6 Fases de desarrollo de los ensayos clínicos .....	25
---	----

1.4 CONCEPTOS GENERALES EN UN ENSAYO CLÍNICO:.....	26
--	----

1.5 REGULACIÓN DE DERECHOS DE LOS SUJETOS PARTICIPANTES EN ENSAYO CLÍNICO: .....	28
--	----

1.6 ELECCIÓN DE OBJETIVOS DE ESTUDIO.....	31
---	----

1.7 INCIDENCIA, PREVALENCIA Y MORTALIDAD EN CÁNCER DE MAMA.....	35
---	----

1.8 INVESTIGACIÓN EN CÁNCER DE MAMA .....	36
---	----

1.9 FINANCIACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN .....	38
--	----

1.10 INVESTIGACIÓN CLÍNICA REALIZADA POR LA ACADEMIA CIENTÍFICA EN CÁNCER DE MAMA.....	39
--	----

1.10.1 Agrupación de centros u hospitales:.....	39
---	----

1.10.2 Grupos creados para el desarrollo de un fármaco:.....	40
--	----

1.10.3 Grupos Cooperativos: .....	40
-----------------------------------	----

<b>2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....</b>	<b>46</b>
---------------------------------------	-----------

2.1 HIPÓTESIS:.....	46
---------------------	----

2.2 OBJETIVO PRINCIPAL: .....	46
-------------------------------	----

2.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS: .....	46
----------------------------------	----



<b>3. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	48
3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS	48
3.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO:	50
<b>4. RESULTADOS</b>	51
4.1 VERIFICACIÓN DE CRITERIOS: GUÍAS PRISMA	51
4.2 DATOS GENERALES:	52
4.3 OBJETIVO PRIMARIO	57
4.4 OBJETIVOS SECUNDARIOS	61
<b>5. DISCUSIÓN</b>	75
5.1 EVOLUCIÓN DE LA FINANCIACIÓN EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA DURANTE LAS ÚLTIMAS DÉCADAS	75
5.2 CONSECUENCIAS ASOCIADAS A LA MAYOR IMPLICACIÓN DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN LA INVESTIGACIÓN	80
5.3 COLABORACIÓN ACADEMIA-INDUSTRIA	87
5.4 CORRELACIÓN ENTRE FINANCIACIÓN Y FASE DE ESTUDIO ALEATORIZADO	89
5.5 SELECCIÓN DEL OBJETIVO PRIMARIO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS PARA LA APROBACIÓN DE UN FÁRMACO	91
5.6 CORRELACIÓN ENTRE LA FINANCIACIÓN, ESTADIO DE LA ENFERMEDAD Y FÁRMACOS EVALUADOS	95
5.7 CORRELACIÓN ENTRE LA FINANCIACIÓN Y NÚMERO DE CENTROS/PAÍSES PARTICIPANTES	98
5.8 DECLARACIÓN EN LA EVALUACIÓN DEL SEGUIMIENTO Y ANÁLISIS DE RESULTADOS SEGÚN AUTORES	99
5.9 DECLARACIÓN PÚBLICA DE RESULTADOS Y ENSAYOS CLÍNICOS EN MARCHA	100
<b>6. CONCLUSIONES:</b>	104
<b>7. ANEXOS</b>	106
7.1 ARTÍCULOS OBTENIDOS EN LA BÚSQUEDA MESH	106
7.2 TABLA DE CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE ESTUDIOS	113
7.3 LISTADO DE OBJETIVOS PRINCIPALES CONSIDERADOS COMO APTOS PARA APROBAR UN FÁRMACO	114
<b>8. GLOSARIO</b>	115

<b>9. ABREVIATURAS</b> .....	117
------------------------------	-----

<b>10. BIBLIOGRAFÍA</b> .....	118
-------------------------------	-----

## **ÍNDICE DE TABLAS/FIGURAS/GRÁFICAS**

### **TABLAS:**

- **TABLA 1.** Pros y contras de los diferentes objetivos a evaluar según la FDA y la EMA..... 35
- **TABLA 2.** Coste por paciente en ensayo clínico según tipo de financiación..... 39
- **TABLA 3.** Principales grupos cooperativos en cáncer de mama, país de origen y año de creación..... 42
- **TABLA 4.** Distribución de las publicaciones de estudios aleatorizados entre 1990 y 2010 según financiación..... 54
- **TABLA 5.** Número de estudios obtenidos según financiación en última década del siglo XX y primera del siglo XXI..... 57
- **TABLA 6.** Número de estudios obtenidos según financiación en última década del siglo XX y primera del siglo XXI, agrupando los grupos de financiación pública y de privada respectivamente..... 58
- **TABLA 7.** Número de estudios aleatorizados publicados distribuidos por quinquenios según tipo de financiación..... 58
- **TABLA 8.** Comparación de resultados entre 1º y último quinquenio evaluados según tipo de financiación..... 59
- **TABLA 9.** Relación los 10 países con mayor número publicaciones de estudios aleatorizados nacionales..... 62
- **TABLA 10.** Número de publicaciones en revistas de 1º cuartil..... 62
- **TABLA 11.** Tipo de fármaco evaluado según financiación..... 63
- **TABLA 12.** Número de estudios aleatorizados publicados según financiación y estadio de la enfermedad..... 65
- **TABLA 13.** Número de estudios según financiación y estadio de la enfermedad. .... 66
- **TABLA 14.** Comparación entre el tipo de financiación y fase de estudio declarada por los autores en los ensayos clínicos evaluados..... 66
- **TABLA 15.** Distribución de estudios según financiación y número de centros/países participantes..... 67

- <b>TABLA 16.</b> Declaración del tipo de análisis realizado según financiación.....	68
- <b>TABLA 17.</b> Distribución de estudios aleatorizados según su pertenencia o no a grupo de trabajo comparado con tipo de financiación.....	70
- <b>TABLA 18.</b> Correlación entre fase del estudio según los autores y objetivo principal seleccionado.....	72
- <b>TABLA 19.</b> Resultados de los objetivos principales en los estudios evaluados según tipo de financiación.....	73
- <b>TABLA 20.</b> Tamaño muestral medio de los estudios evaluados según estadio de la enfermedad y tipo de financiación (desglosada en 4 grupos).....	74
- <b>TABLA 21.</b> Número medio de pacientes incluido en los estudios analizados según financiación y pertenencia o no a grupo de trabajo.....	75
- <b>TABLA 22.</b> Número medio de pacientes incluido en los estudios analizados según financiación, pertenencia o no a grupo de trabajo y estadio de la enfermedad.....	75

## FIGURAS

- <b>FIGURA I.</b> Propuesta de esquema general de un Grupo Cooperativo.....	44
- <b>FIGURA II.</b> Diagrama de flujo según guías PRISMA.....	52
- <b>FIGURA III.</b> Representación de número de publicaciones de estudios aleatorizados nacionales por países.....	61

## GRÁFICAS

- <b>GRÁFICA 1.</b> Distribución anual de los estudios aleatorizados entre enero de 1990 y diciembre de 2010.....	53
- <b>GRÁFICA 2.</b> Distribución de los estudios aleatorizados publicados según tipo de financiación.....	55

- **GRÁFICA 3.** Distribución de estudios aleatorizados publicados según tipo de financiación distribuido por años..... 55
- **GRÁFICA 4.** Distribución de la financiación de estudios aleatorizados publicados por años agrupando datos de financiación pública y privada..... 56
- **GRÁFICA 5.** Representación de la incidencia acumulada por años según tipo de financiación: pública (declarada + aparentemente público), privada (declarada + aparentemente privada)..... 56
- **GRÁFICA 6.** Representación por segmentos de financiación pública declarada frente a privada declarada en la primera (A) y segunda (B) década evaluadas, así como tras la agrupación de pública por decenios (C) (D)..... 60
- **GRÁFICA 7.** Representación de los resultados de los objetivos principales en los estudios evaluados según tipo de financiación (desglosada en 4 grupos)..... 73

# **SUMMARY**

## **TITLE**

"EVOLUTION MODEL OF FINANCING CLINICAL RESEARCH IN BREAST CANCER DURING THE PAST TWO DECADES"

## **INTRODUCTION**

In recent decades the health sector has been suffering a rapid evolution, with increased knowledge applicable to research involving significant improvements in clinical practice. But who has the expertise to conduct research with adequate scientific rigor? What enables us to investigate: having the means or the knowledge necessary? Which are the objectives of the research, academic or money reasons? This project aims to evaluate the chronological evolution of randomized trials with drugs and evolutionary change in their promoters during the last two decades (1990-2010) in clinical researches in breast cancer, considering the sources of funding studies indexed in PubMed in this period of time, comparing to turn stage of disease in which the pharmacological group evaluated in such research projects, sample size or stage of development in which it is carried out and it is developed according authors .

## **HYPOTHESIS AND OBJECTIVES:**

- HYPOTHESIS: The sponsorship and promotion of the research in breast cancer has filed a change during the past 2 decades, reducing the involvement of Cooperative Groups and the development of clinical trials in the present, increasing the private funding.
- MAIN OBJECTIVE: analyze the chronological evolution of sponsorship for clinical research in breast cancer, evaluating randomized indexed publications in PubMed from the last two decades.
- SECONDARY OBJECTIVES: Evaluation of the correlation between funding and the status of the disease in which the drug is evaluated in the research. Study the correlation between the type of funding and the studied drug. Correlation between funding and phase of the study according to the authors. Comparison

between the financing types and the total number of patients included in these studies. Representation of the number of national country publications. Evaluation of the number of publications in high impact journals. Comparison between funding and the number of centers and countries included in the studies. Evolution of the working groups collaboration depending on the funding in randomized studies. and the development during these two decades. Evaluation of the primary endpoint chosen by the authors. Evaluation of the results depending on the financial type. Evaluation of the sample size of the clinical trials by sponsorship and stage of disease.

## **MATERIAL AND METHODS:**

A systematic review of the evolution of randomized clinical trials published in English in breast cancer in the past two decades is performed. These English studies about breast cancer were reviewed systematically. It was performed a systematic search in MEDLINE, which published randomized clinical trials in patients with breast cancer between 1990 and 2010 (from 01/01/1990 until 31/12/2010). There was included published studies which are based on the evaluation of chemotherapy treatment ??????? chemotherapy, endocrine therapy and / or targeted therapies whose primary objective is considered valid for possible approval of a drug in oncology according to the EMA or FDA (see Annex), being excluded local treatments on the breast, such as radiotherapy, surgery or those in which one of the branches to study is based on non-pharmacological interventions.

## **RESULTS:**

A total of 2,211 articles were reviewed. The studies selected meet the criteria described in Materials and Methods: A total of 472 items from 1 January 1990 until 31 December 2010.

We can distinguish four categories according to the type of financing: public subsidy declared in that article . Private funding stated in the article, in full or in part or active involvement of the pharmaceutical industry in the development of the clinical trial as part of the study authors. It is not considered private

financing only if the pharmaceutical industry provides medication for the study. Combination study carried out by public entities without explicitly state subsidy, but with the appearance of public funding. Drug studies in approval pathway, which even participating in both public and private oncology centers seem to be associated with the pharmaceutical company promoter of this molecule, not declaring funding source in the article text, but with a private appearance . The results obtained are the following:

- Public financing declared.
- Apparent public funding (unreported).
- Private financing declared by pharmaceutical industry.
- Apparent private funding (unreported).

After comparing the four funding groups separately, there is obtained a statistically significant difference ( $p < 0.0001$ ) in favor of the public funding in the first decade and the private funding in the second decade. A new evaluation is carried out after unifying into two groups those results: public vs. private sponsorship. A statistically significant difference was obtained in favour of a greater private funding from the year 2001 compared to the previous decade ( $p < 0.0001$ ).

## **CONCLUSIONS**

- In the research on breast cancer there is a move towards more private funding to the detriment of the public during the last two decades (1990-2010)
- The clinical trials that have publicly sponsored have decreased proportionally with in relation to private from the last two decades (1990-2010).
- The collaboration of academic work groups and private funding has increased in the last decade for the development of clinical research.
- The main objective chosen by the researchers to design a randomized clinical trial is the response rate, despite it is a surrogate endpoint less strength than parameters related with the survival.



- The pharmaceutical industry is more involved in evaluating drugs whose target is metastatic disease in the period evaluated against the academy that focuses more on the early stages of the disease.
- Hormone therapy alone, biological or antiresorptive agents are evaluated by the pharmaceutical industry in a greater extent, while the use of chemotherapy or hormone therapy sequence is more developed by the public sponsorship.
- Spain is in 7th place in the publication of randomized clinical trials of national development despite its late start in the research and creation of cooperative groups.

## **RESUMEN**

### **TÍTULO**

*"EVOLUCIÓN DEL MODELO DE FINANCIACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN CÁNCER DE MAMA DURANTE LAS DOS ÚLTIMAS DÉCADAS"*

### **INTRODUCCIÓN**

En las últimas décadas el ámbito sanitario está presentando una rápida evolución, con un incremento de conocimientos aplicables a la investigación que conllevan notables mejorías de la práctica clínica. Pero, ¿quién tiene los conocimientos para realizar una investigación con adecuado rigor científico? ¿Qué nos capacita para investigar: contar con los medios o con los conocimientos necesarios? ¿Cuáles son los objetivos de la investigación, académicos o monetarios?

Con este proyecto se pretende evaluar la evolución cronológica de los estudios aleatorizados con medicamentos y el cambio evolutivo en sus promotores durante las dos últimas décadas (1990-2010) en la investigación clínica del cáncer de mama a nivel internacional, considerando las fuentes de financiación de los estudios indexados en PUBMED en este periodo de tiempo, comparando a su vez estadio de la enfermedad en el que se desarrolla, grupo farmacológico evaluado en dichos proyectos de investigación, tamaño muestral o fase de desarrollo en la que se lleva a cabo según los autores.

### **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS:**

- HIPÓTESIS: El patrocinio y promoción de la investigación en cáncer de mama ha presentado un cambio durante las 2 últimas décadas, disminuyendo la participación de Grupos Cooperativos y financiación pública en el desarrollo de ensayos clínicos en el momento actual, incrementándose la financiación privada.

- OBJETIVO PRINCIPAL: Analizar la evolución cronológica del patrocinio para la investigación clínica en cáncer de mama, evaluando las publicaciones de estudios aleatorizados indexados en PUBMED en las dos últimas décadas.
- OBJETIVOS SECUNDARIOS: Evaluación de la correlación entre la financiación y el estado de la enfermedad en que se evalúa el fármaco en investigación. Estudio de correlación entre el tipo de financiación y el fármaco a estudio. Correlación entre la financiación y la fase del estudio según los autores. Comparación entre el tipo de financiación y el número total de pacientes incluidos en dichos estudios. Representación del número de publicaciones nacionales por países. Evaluación del número de publicaciones en revistas de alto impacto. Comparación entre la financiación y el número de centros y países incluidos en los estudios. Evolución de la colaboración de grupos de trabajo en el patrocinio de los estudios aleatorizados obtenidos y su evolución en estas dos décadas. Evaluación del objetivo principal del estudio elegido por los autores. Evaluación de los resultados obtenidos según el tipo de financiación. Evaluación del tamaño muestral de los ensayos clínicos según su patrocinio y estadio de la enfermedad.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Se realiza una revisión sistemática de la evolución de los ensayos clínicos aleatorizados publicados en idioma inglés en cáncer de mama en las dos últimas décadas. Se lleva a cabo una búsqueda sistemática en MEDLINE de los ensayos clínicos aleatorizados publicados en pacientes con cáncer de mama entre 1990 y 2010 (desde 01/01/1990 hasta 31/12/2010). Se incluyen todos aquellos estudios publicados basados en la evaluación de tratamiento con quimioterapia, terapia endocrina y/o terapias dirigidas cuyo objetivo primario se considere válido para posible aprobación de un fármaco en oncología según la EMA o FDA (ver anexo), siendo excluidos aquellos tratamientos a nivel local sobre la mama, tales como radioterapia, cirugía o aquellos en los que una de las ramas a estudio se basen en intervenciones no farmacológicas.

## **RESULTADOS:**

Se revisan un total de 2.211 artículos. Son seleccionados aquellos estudios que cumplen los criterios de búsqueda descritos en material y métodos: un total de 472 artículos desde el 1 de enero de 1990 hasta el 31 de diciembre de 2010.

Se pueden diferenciar cuatro categorías según el tipo de financiación: Subvención pública declarada en dicho artículo. Financiación privada declarada en el artículo, de forma íntegra o parcial o implicación activa de la industria farmacéutica en el desarrollo del ensayo clínico como parte de autores de dicho estudio. No se considera financiación privada si la industria farmacéutica únicamente aporta la medicación del estudio. Estudio de combinación de esquemas terapéuticos llevados a cabo por entidades públicas sin declarar explícitamente subvención, pero con apariencia de financiación pública. Estudios de fármacos en vía de aprobación que, aun participando tanto centros oncológicos públicos o privados, parecen estar relacionados con la empresa farmacéutica promotora de dicha molécula, no declarando fuente de financiación en el texto del artículo, pero de apariencia privada. De este modo se clasifican los resultados obtenidos en:

- Financiación pública declarada.
- Aparente financiación pública (no declarada).
- Financiación privada declarada por parte de industria farmacéutica.
- Aparente financiación privada (no declarada).

Tras comparar los 4 grupos de financiación por separado obtenemos una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$ ) a favor de la financiación aparentemente pública en la primera década evaluada y de la financiación privada en la segunda década. Se realiza una nueva evaluación tras unificar en 2 grupos dichos resultados: patrocinio público vs patrocinio privado. Se obtiene una diferencia estadísticamente significativa a favor de una mayor financiación privada a partir del año 2001 frente a la década previa ( $p < 0,0001$ ).

## CONCLUSIONES

- En la investigación del cáncer de mama existe una evolución hacia una mayor financiación privada en detrimento de la pública durante las dos últimas décadas (1990-2010)
- Los ensayos clínicos con patrocinio público han descendido proporcionalmente con respecto al privado durante las dos últimas décadas (1990-2010).
- La colaboración entre grupos de trabajo académico y financiación privada se ha visto incrementada en la última década para el desarrollo de la investigación clínica.
- El objetivo principal más elegido por los investigadores a la hora de diseñar un ensayo clínico aleatorizado es el de Tasa de Respuesta, a pesar de ser un objetivo subrogado, de menor fortaleza que los parámetros relacionados con la supervivencia.
- La industria farmacéutica se encuentra más implicada en la evaluación de fármacos dirigidos a enfermedad metastásica en la época evaluada en este proyecto, en contra de la academia que se centra en mayor medida en estadios precoces de la enfermedad.
- El tratamiento hormonal en monoterapia, agentes biológicos o antirresortivos son evaluados por la industria farmacéutica en mayor medida, mientras que el uso de quimioterapia o su secuencia con hormonoterapia está más desarrollado por el patrocinio público.
- España se encuentra en el 7º puesto en la publicación de ensayos clínicos aleatorizados de desarrollo nacional a pesar de su tardío comienzo en la investigación y creación de Grupos Cooperativos.

# **1 INTRODUCCIÓN**

En las últimas décadas el ámbito sanitario está presentando una rápida evolución, con un incremento de conocimientos aplicables a la investigación que conllevan notables mejorías de la práctica clínica. La alta incidencia de patologías tales como la enfermedad cardiovascular, neurodegenerativa o neoplasias nos obliga a invertir gran cantidad de recursos en la investigación de medicamentos eficaces que permiten una mejoría en la calidad de vida, supervivencia y curación de estos pacientes. Pero, ¿quién tiene los conocimientos para realizar una investigación con adecuado rigor científico? ¿Qué nos capacita para investigar: contar con los medios o con los conocimientos necesarios? ¿Cuáles son los objetivos de la investigación, académicos o monetarios?

Con este proyecto se pretende evaluar la evolución cronológica de la evolución de los estudios aleatorizados con medicamentos y el cambio evolutivo en sus promotores durante las dos últimas décadas (1990-2010) en la investigación clínica del cáncer de mama a nivel internacional, considerando las fuentes de financiación de los estudios indexados en PUBMED en este periodo de tiempo, comparando a su vez estadio de la enfermedad en el que se desarrolla, grupo farmacológico evaluado en dichos proyectos de investigación, tamaño muestral o fase de desarrollo en la que se lleva a cabo según los autores.

## **1.1 HISTORIA DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS**

El inicio de los ensayos clínicos ha sido documentado en el siglo XVIII, cuando un cirujano de la marina inglesa (Dr. Lind) selecciona a 12 de sus pacientes con escorbuto, decidiendo administrarles diferentes fármacos de 2 en dos individuos, y observando la evolución de la enfermedad. Aunque en ese momento él no comprendió la causa, sólo aquellas parejas que reciben cítricos entre su tratamiento consiguieron mejoría.

Más tarde, en el siglo XIX, el Dr. Luis propone mostrar los resultados de sus investigaciones de forma cuantitativa, para poder obtener conclusiones. Propone

a su vez comparar pacientes de similares características, diferenciándose únicamente por la intervención realizada [1].

El Dr. Amberson comienza a intentar aplicar la aleatorización en sus grupos de pacientes, para ello utiliza una moneda al aire.

Podemos considerar que el primer ensayo clínico aleatorizado fue llevado a cabo en 1947 por el British Medical Council, testando la hipótesis del beneficio terapéutico de la estreptomina en pacientes con diagnóstico de tuberculosis [1-2].

En América podemos datar el inicio de los primeros ensayos clínicos en 1951, apareciendo posteriormente el primer grupo cooperativo de investigación (Eastern Cooperative Group) en 1955, y pocos años después en Europa y Canadá [3].

El uso de consentimiento informado se cree que fue utilizado por primera vez en 1900 por Walter Reed, durante la epidemia de la fiebre amarilla en Cuba. Aunque el código de Nuremberg (publicado el 20 de Agosto de 1947) describe la necesidad de informar al paciente sobre dicho experimento y la necesidad de solicitar consentimiento informado, aún en este momento no comenzará su uso de forma estándar. A pesar de la aparición de la declaración de Helsinki (1964), serán muchos los ensayos que se lleven a cabo sin obtener consentimiento informado en esa época. Es con el nacimiento de los comités éticos y con la publicación del informe Belmont, quien define los principios del individuo, beneficencia y justicia, donde se asientan los pilares de la investigación futura. En España se comienzan a llevar a cabo ensayos clínicos en la década de los 80, creándose por este motivo las primeras leyes de regulación de la investigación basándose en la legislación europea y de EEUU de ese momento, ajustando a su vez la declaración de Helsinki para actualizarla a esta época. Muchos grupos cooperativos de profesionales sanitarios comienzan a formarse en España en los años 90 con el objetivo de intentar realizar una investigación fiable y de calidad [1].

Posteriormente la aparición de los nuevos medios de comunicación como internet han permitido la colaboración entre diferentes países y agencias ampliando el desarrollo de la investigación y apareciendo de este modo estudios multinacionales y multicéntricos con mayores tamaños muestrales [2].

## **1.2 DEFINICIÓN GENERAL DE ENSAYO CLÍNICO**

La Unión Europea define ensayo clínico como: “toda investigación efectuada en seres humanos, con el fin de determinar o confirmar los efectos clínicos, farmacológicos y/o los demás efectos farmacodinámicos de uno o varios medicamentos en investigación, y/o de detectar las reacciones adversas de uno o varios medicamentos en investigación, y/o de estudiar la absorción, la distribución, el metabolismo y la eliminación de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su inocuidad y/o su eficacia. La presente definición incluye los ensayos clínicos realizados en uno o varios centros, tanto en uno como en varios estados” (debemos resaltar que esta definición no contempla estudios con terapias locales no sistémicas) [4]

El Instituto Nacional del Cáncer en Estados Unidos (EEUU) define el ensayo clínico aleatorizado como: “Estudio en el que los participantes se asignan al azar a grupos separados para comparar diferentes tratamientos; ni los investigadores ni los participantes pueden elegir el grupo. El dejar en manos del azar la elección de estos individuos significa que los grupos serán similares y que los tratamientos que reciben pueden compararse objetivamente. En el momento del ensayo, no se sabe qué tratamiento es el mejor. El paciente tiene la opción de elegir el estar en un estudio clínico con distribución al azar” [5].

## **1.3 ETAPAS DE UN ENSAYO CLÍNICO**

Podemos definir los siguientes pasos en el proceso de desarrollo de un ensayo clínico de ensayo clínico [6-7]:

### **1.3.1 Diseño del estudio:**

- Selección de la población a estudio:



Es fundamental realizar una adecuada selección de la población a la cual va dirigida el fármaco en investigación, con el objetivo de asegurar las mayores posibilidades de éxito. A la hora de seleccionar los criterios de inclusión y exclusión en el estudio debemos tener en cuenta la definición de validez interna y validez externa.

- Validez interna: La selección de una muestra homogénea, con unos estrictos criterios de inclusión, reduciendo la población a aquellos pacientes que cumplen unos criterios muy similares, con escasas diferencias entre ellas, permitiendo de este modo una mayor fiabilidad de los resultados obtenidos.
- Validez externa: elección de muestras con criterios de inclusión más laxos, con intención de que representen a la población general, permitiendo de este modo mimetizar qué ocurriría tras la comercialización del fármaco.

Es necesario un equilibrio entre ambos para maximizar los resultados y poder seleccionar a los pacientes que realmente se beneficiarán del nuevo tratamiento.

- Elección del comparador: considerar la opción de comparación frente a respecto a la terapia estándar en esa indicación así como los potenciales resultados esperados en cada caso.
- Elección de objetivos a evaluar, primarios y secundarios: punto fundamental en un ensayo clínico, ya que condicionará los resultados y la repercusión del estudio en la sociedad. Se verá condicionado por el tipo de estudio y la fase del mismo. Criterio fundamental para la posterior aprobación de dicho fármaco por las agencias reguladoras.
- Variables a estudio: selección de aquellos factores a tener en cuenta dependiendo de la población y patología a la que va dirigido el fármaco.
- Posibles factores de confusión: o sesgos que nos lleven a obtener resultados erróneos y por lo tanto no fiables.
- Consideraciones éticas del diseño propuesto: Todo ensayo clínico dirigido a seres humanos debe ser aprobado por un Comité de Ético que asegure el respeto y la seguridad de los pacientes participantes.

### **1.3.2 Formulación de hipótesis**

La investigación clínica comienza con la formulación de una hipótesis, cuya respuesta pretende mejorar el diagnóstico, tratamiento o calidad de vida de los pacientes. Es fundamental que dicha hipótesis sea viable, de interés y clínicamente relevante [7].

### **1.3.3 Obtención y análisis de datos**

Los datos obtenidos en un ensayo clínico deben ser exactos, completos y verificables. Deben ser presentados por los investigadores para posteriormente ser evaluados y recogidos por los monitores. El monitor debe garantizar que han sido expresados y recogidos de una forma correcta, de acuerdo con los requisitos del protocolo [6].

### **1.3.4 Interpretación de los datos**

La interpretación de los resultados y de la significación estadística es un paso fundamental en el estudio. De este modo los datos serán mostrados de un modo veraz, con el objetivo de que el lector sea capaz de comprender la magnitud de los mismos.

### **1.3.5 Resultados y difusión**

La publicación de los datos obtenidos permitirá a la comunidad científica su conocimiento, y de este modo avanzar en los nuevos tratamientos evaluados y potenciales terapéuticos de cada uno. La no difusión de dichos resultados conlleva un importante sesgo y un detrimento en los conocimientos científicos.

### **1.3.6 Fases de desarrollo de los ensayos clínicos**

El ensayo clínico cuenta con diferentes fases de desarrollo. Podemos describir de forma general 4 fases:

- Fase I: Primer paso en el proceso de investigación de un fármaco en humanos. Su principal objetivo es evaluar la farmacocinética y farmacodinamia, obteniendo a su vez información preliminar sobre el efecto y la seguridad del

producto en sujetos sanos o en algunos casos en pacientes, orientando sobre la pauta de administración más adecuada para ulteriores estudios.

- Fase II: Segundo paso en la evaluación de una nueva terapia en el ser humano. Se desarrolla sobre pacientes que padecen la enfermedad o entidad clínica de interés. Su objetivo es proporcionar información preliminar sobre la eficacia del producto, aportar datos sobre la relación dosis-respuesta. Estos estudios pueden realizarse con una sola o varias ramas de investigación, también incluyen estudios aleatorizados comparando dicho medicamento frente a la terapia estándar disponible en ese momento.

- Fase III: Estos estudios tienen como objetivo evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental, intentando reproducir las condiciones habituales de uso del medicamento y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en dicha indicación. La muestra de pacientes incluida es más amplia que en fases anteriores, con el objetivo de ser más representativa de la población. Estos estudios son preferentemente aleatorizados y controlados.

- Fase IV: Estos estudios se llevan a cabo tras la comercialización del fármaco. Tienen como objetivo aumentar los conocimientos del fármaco sobre sus indicaciones y efectos secundarios esperables, basándose en las diferentes fases previas de evaluación de dicho medicamento.

## **1.4 CONCEPTOS GENERALES EN UN ENSAYO CLÍNICO:**

A su vez, dentro de un ensayo clínico debemos definir varios conceptos, aceptados tanto a nivel nacional como internacional:

- Promotor: se trata de aquella persona física o jurídica que propone la realización del estudio, se responsabiliza del ensayo clínico, tanto de la organización como controlar el ámbito económico del mismo, firmando las solicitudes ante el Comité Ético de Investigación Clínica o a la Agencia del Medicamento.

- Investigador principal: Aquella persona encargada de dirigir en la práctica clínica el ensayo clínico, responsabilizándose del mismo junto con el promotor. Debe ser un investigador profesional sanitario suficientemente cualificado, con

experiencia en investigación clínica y con adecuados conocimientos de la ética y buena práctica clínica.

- Sujetos del ensayo clínico: Persona sana o enferma que participa libremente en el ensayo clínico tras firmar un consentimiento informado.
- Monitor: Aquella persona, elegida por el promotor, y con las cualidades necesarias para llevar a cabo un adecuado seguimiento de la realización del ensayo clínico. Transmite la información desde el investigador principal hacia el promotor, encargándose de comprobar un adecuado cumplimiento del protocolo, el almacenamiento del fármaco, distribución, devolución, así como de que la documentación de sujetos participantes del estudio confirmando que la evolución dentro del ensayo clínico es adecuada y deberá visitar al investigador antes, durante y después del ensayo para comprobar el cumplimiento del protocolo.
- Consentimiento informado: el sujeto debe firmar este consentimiento previo a la participación en el ensayo clínico. Este documento pretende garantizar que el sujeto ha expresado su libre participación en el estudio tras conocer y comprender la información que se le ha otorgado acerca de los objetivos del estudio, beneficios y efectos secundarios esperables, posibles alternativas, derechos y responsabilidades. Este documento debe llevarse a cabo por escrito, o en su defecto de forma oral con testigos y ser plasmado por escrito por parte del investigador bajo su responsabilidad.
- Comité Ético de Investigación Clínica: equipo interdisciplinario integrado por médicos, farmacéuticos de hospital, farmacólogos clínicos, personal de enfermería y personas ajenas a las profesiones sanitarias de las que al menos uno será jurista, acreditados por la autoridad sanitaria competente de la Comunidad Autónoma en comunicación con el Ministerio de Sanidad. Pretenden defender el derecho a la intimidad personas, plasmado en la Ley orgánica 15/1999, en el que se regulan las condiciones en las que se pueden dar información sobre los datos del paciente. Por otra parte, deberán asegurarse las medidas apropiadas para evitar el acceso de personas no autorizadas a los datos del ensayo.
- Producto objeto de un ensayo clínico: podemos distinguir diferentes posibilidades:
  - Propuesta de medicamento no autorizado previamente en ningún país para ninguna indicación médica.

- Propuesta de medicamento no autorizado previamente en el país donde se realiza la investigación.
- Especialidad farmacéutica autorizada, pero que se pretenda utilizar en condiciones de uso distintas de las autorizadas.

## **1.5 REGULACIÓN DE DERECHOS DE LOS SUJETOS PARTICIPANTES EN ENSAYO CLÍNICO:**

Los ensayos clínicos deben asegurar que respetan los derechos fundamentales de los sujetos que participan en él. De este modo, un ensayo clínico debe respetar los preceptos internacionales establecidos en [8-10]:

- La declaración Universal de los Derechos Humanos de 1948.
- El Código de Nuremberg de 1949.
- La Declaración de Helsinki, de junio 1964, en la que se publican las recomendaciones para la investigación en medicina sobre seres humanos. Ha sido enmendada posteriormente en varias ocasiones:
  - 1975- Tokio, Japón.
  - 1983- Venecia, Italia.
  - 1989-Hong Kong, China.
  - 1996- West, Sudáfrica.
  - 2000-Edinburgo, Escocia.
  - 2002-Washington, EEUU.
  - 2004-Tokio, Japón.
  - 2008-Seul, Corea.

Con el objetivo de garantizar el adecuado desarrollo de los ensayos clínicos han sido creadas una serie de normas internacionales, las cuales pretenden asegurar que se realizan ensayos necesarios, éticamente adecuados, respetando los derechos de los pacientes e intentando resolver hipótesis relevantes en la medicina. Deben asegurar un adecuado desarrollo, con un proceso de calidad que permita llevar a la práctica un protocolo teórico. Para asegurar con garantías el cumplimiento de todos estos aspectos es fundamental la existencia de una organización externa a los investigadores, encargada del registro, aleatorización

y manejo de efectos adversos, monitorización del estudio y manejo de datos. Esta labor puede ser realizada por el promotor del estudio (bien sea la industria farmacéutica o la academia) o por los llamados CROs (*Clinical Research Organization*) quien trabaja bajo contrato para realizar esta labor. Aunque la investigación clínica está regulada por acuerdos internacionales como la Declaración de Helsinki, está legislada de forma específica en cada país.

Ya en los años 60 se comienza a proponer mecanismos de regulación de la investigación de fármacos para uso humano, previamente era exigido una seguridad al fármaco sin ser necesario demostrar un beneficio terapéutico real. Es en 1965 cuando La Comunidad Económica Europea comienza a dirigir su actividad a asegurar la defensa de intereses de los pacientes.

A lo largo de las dos últimas décadas han sido publicados varios decretos de regulación de investigación en nuestro país (adaptación de las marcadas por la Unión Europea).

#### Regulación de la fabricación y uso de los medicamentos:

- La Ley de Regulación de 25/1990 de 20 de diciembre y el Real Decreto 561/1993 de 16 de abril describen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos.
- El Real Decreto 1465/1992 de 18 de diciembre regula el régimen de autorización de los laboratorios farmacéuticos e importadores del fármaco.
- Tras los avances en la tecnología, la UE actualiza dichas directrices en la Directiva 2003/94/CE de la Comisión de 8 de Octubre de 2003 en uso humano.
- La Ley 29/2006, de 26 de Julio define las disposiciones relacionadas con la autorización y financiación de los medicamentos, para confirmar las garantías de seguridad, calidad y eficacia de las mismas.
- Los Reales Decretos 1345/2007 de 11 de octubre y 1246/2008 de 18 de julio regulan la autorización, registro condiciones de dispensación y farmacovigilancia de los fármacos.
- Última actualización en Real Decreto 824/2010 de 25 de junio [11-12].

### Regulación de aplicaciones de ensayos clínicos en la práctica clínica:

- La Directiva 2001/20/CE de 4 de abril del Parlamento Europeo y del Consejo aproximan las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas sobre la aplicación de la práctica clínica en la realización de los ensayos clínicos.
- El artículo 125 de la Ley 53/2002 de 30 de diciembre reajusta ciertos conceptos legales de los decretos publicados previamente [11-12].

### Regulación de autorización y soporte de ensayos clínicos:

- El Real Decreto 223/04 de 6 de febrero habilita nuevas normativas administrativas para la autorización de ensayos clínicos por parte de la Administración General del Estado y Comités Éticos, equiparando las diferentes reglamentaciones de la UE. Presenta como obligatorio las normas de buena práctica clínica en la planificación, realización y registro de los ensayos clínicos.
- Presenta una definición de Ensayos Clínico como "toda investigación efectuada en seres humanos para determinar los efectos clínicos, farmacológicos y/o de detectar reacciones adversas y/o de estudio de absorción, distribución, metabolismo y excreción de uno o varios medicamentos en investigación con el fin de determinar su seguridad y/o su eficacia".
- Establece la necesidad de un seguro o garantía financiera que cubra los daños y perjuicios que, como consecuencia del ensayo clínico puedan resultar para la persona, de la cual el promotor del ensayo es el responsable de la contratación de dicho seguro o de la garantía financiera de poder cubrir este gasto.
- Marca unos requisitos mínimos de instalaciones para la realización de un ensayo clínico [11].

La aparición de estas leyes y Reales Decretos han influido notablemente en la investigación clínica, implicando una mayor complejidad de los ensayos clínicos, así como encareciendo el presupuesto de los mismos y añadiendo sobrecargos económicos como la necesidad de seguros para los pacientes con elevado costo, conllevando la necesidad de un mayor presupuesto para el desarrollo de dicha investigación y que en ocasiones es un factor limitante para la investigación académica.

## **1.6 ELECCIÓN DE OBJETIVOS DE ESTUDIO**

La elección de los objetivos a evaluar en los ensayos clínicos es un paso fundamental ya que de ello va a depender la adecuada evaluación de los resultados de los estudios, obteniendo la máxima información posible, con resultados fehacientes, minimizando los posibles sesgos asociados, hecho fundamental para la aprobación de un fármaco por las agencias reguladoras.

Los criterios de evaluación de estudios por parte de las agencias reguladoras han evolucionado a lo largo de los años, incrementando la complejidad y exigencias necesarias para la aprobación de los nuevos fármacos. Ya en 1938 la FDA (creada el 30 de Junio de 1906) publica la necesidad de demostrar una adecuada seguridad de los fármacos previo a su uso. En 1962 se incluye el requisito de eficacia del fármaco a administrar. En 1992 se añade el concepto de aprobación acelerada para enfermedades potencialmente graves cuando el tratamiento experimental aporta un beneficio sobre el disponible previamente, en situaciones donde aún no cuenta con toda la información necesaria para su aprobación "estándar". Posteriormente, tras dicha aprobación, el comerciante se comprometa a realizar un estudio para demostrar que dicho fármaco produce tal beneficio. En caso de no ser confirmado se retirará el fármaco inmediatamente del mercado. En un primer momento se plantea esta opción para el tratamiento con antirretrovirales contra el VIH, en 1995 se amplía esta opción para el tratamiento de soporte oncológico y en 1997 para las terapias antitumorales [13].

A principios de los años 80, la FDA aprueba tratamientos antineoplásicos basándose únicamente en la evaluación de respuesta tumoral. A mediados de los 80, siguiendo el consejo del Comité Asesor de Fármacos Oncológicos (ODAC), determinó que este objetivo no debe ser el único en el que basarse para evaluar su aprobación. Se propone a su vez una significativa supervivencia libre de enfermedad como posible marcador subrogado de eficacia, siempre y cuando esté acorde con la toxicidad del fármaco. El objetivo fundamental exigido por las agencias reguladoras para la aprobación de un fármaco reside en demostrar el beneficio clínico del mismo. Según la FDA, el beneficio clínico puede se puede



establecer tras demostrar un aumento en la SG. Este objetivo es el deseado por su mayor fortaleza, siendo definido como el tiempo de vida transcurrido desde el diagnóstico oncológico hasta el fallecimiento del individuo [14-16]

Podemos definir los siguientes objetivos de estudio [16-17]:

- Supervivencia Global: tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta el fallecimiento del individuo. Pretende evaluar el beneficio terapéutico obtenido mediante el retraso del fallecimiento, habitualmente expresado en meses. Se trata del objetivo con mayor firmeza y fiabilidad de los resultados mostrados. Como limitaciones de este objetivo podemos destacar los estudios de cruzamiento (rotación de fármacos en ambas ramas del ensayo clínico), dificultad de evaluación en pacientes con muchas opciones terapéuticas potencialmente eficaces a lo largo de su vida o estudios de no inferioridad. Requiere amplios estudios para su adecuada comercialización. Con el objetivo de reducir el sesgo por fallecimiento por otra causa ha sido definido el concepto de supervivencia específica de la enfermedad.
- Supervivencia libre de enfermedad/progresión: tiempo transcurrido desde el diagnóstico de la enfermedad hasta su reaparición, evolución de la enfermedad previamente existente. Objetivos subrogados de la SG de mayor entidad, capaces de reflejar una mayor aproximación a dicha SG.
- Respuesta tumoral: objetivo de estudio que evalúa los cambios producidos en la enfermedad mediante técnicas clínico-radiológicas. Rápido de obtener. Es posible evaluarlo incluso en una rama terapéutica. Considerado por las agencias reguladoras (FDA, EMA) como objetivo subrogado aceptado para la aprobación de determinados fármacos.
- Tiempo hasta la progresión: tiempo transcurrido desde el inicio terapéutico con la nueva droga a estudio hasta la documentación de la progresión tumoral a la misma, en la mayoría de los estudios expresado en meses (aunque va a depender de la patología evaluada). Objetivo considerado como subrogado por las agencias reguladoras (FDA, EMA). Fácil de evaluar, requiere estudios de menor magnitud.
- Tiempo hasta aparición de evento óseo: objetivo principal evaluado en tratamientos dirigidos contra metástasis óseas. Pretende evaluar el tiempo

transcurrido hasta la aparición de eventos óseos tales como fractura patológica, aparición de metástasis en este órgano a pesar de terapia dirigida, necesidad de radioterapia ósea o requerimiento de cirugía ortopédica o complicaciones secundarias a la afectación ósea tumoral como compresión medular o hipercalcemia secundaria. Aceptado por las agencias reguladoras (FDA, EMA) para la aprobación de fármacos en esta categoría.

- Respuesta completa patológica: objetivo subrogado especialmente interesante en cáncer de mama. Se define como la desaparición de tejido tumoral de la pieza quirúrgica mamaria tras la realización de tratamiento neoadyuvante (previo a la cirugía). Se considera un objetivo subrogado capaz de predecir una relación con la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global en algunos subtipos de cáncer de mama como HER-2 positivo y triple negativo [18]. Objetivo rápido de evaluar y aceptado por las agencias reguladoras para la aprobación acelerada de fármacos. Se han propuesto diferentes definiciones de respuesta completa patológica en cáncer de mama, dependiendo si evalúa la respuesta axilar y presencia o no de tumor intraductal, la más aceptada a día de hoy es la definición de Symmans [19], quien define respuesta completa patológica en aquellos caso de desaparición tumoral en mama y axila, independientemente de la presencia de tejido intraductal.

- Calidad de vida: Evaluación de los beneficios aportados por el nuevo fármaco en la vida diaria del paciente y la mejor calidad de la misma. Obtenido mediante la realización del paciente de diferentes escalas, aporta importante información, aunque no considerado por las agencias, por sí solo, como objetivo subrogado para la aprobación de fármacos, requiriendo mayor información de otros objetivos para su evaluación.

- Marcadores tumorales: objetivo que evalúa la evolución de los marcadores tumorales con el tratamiento administrado. Es considerado como un objetivo de escasa potencia, no considerado para la aprobación de un fármaco, a pesar de haber sido analizado como objetivo en algunos ensayos clínicos en cáncer de mama.

- Toxicidad: efectos secundarios atribuibles al fármaco, que pueden producir complicaciones secundarias al paciente. Los nuevos medicamentos deben de presentar un perfil de toxicidad aceptable para su aprobación. Aunque por sí solo no se considera un objetivo potente para la aprobación de una droga. Existen

guías clínicas específicas que evalúan las posibles toxicidades con los tratamientos oncológicos, reconocidas a nivel internacional, y que persiguen una estandarización de dicha evaluación.

En la siguiente tabla se resumen los pros y contras presentados por la FDA y EMA sobre la aportación de los principales objetivos en los ensayos clínicos y su aportación para la aprobación de un fármaco [20]:

	CONSIDERACIÓN POR AGENCIA REGULADORA	VENTAJAS QUE APORTA	DESVENTAJAS ESPERABLES
<b>SUPERVIVENCIA GLOBAL</b>	Adecuado para la aprobación	Aceptación universal, simple y preciso en su medición	Requiere mayor número de pacientes y seguimiento prolongado. influenciado por cruzamiento o tratamientos secuenciales, incluye fallecimientos no oncológicos
<b>SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD</b>	Aprobación acelerada, adecuado para aprobación (subrogado)	Requiere un menor número de pacientes y menor periodo de seguimiento	No validación estadística como objetivo subrogado de SG. No evalúa calidad de vida. Se afecta por la censura de datos. Su definición varía según estudios y selección de medición
<b>SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN</b>	Aprobación acelerada, adecuado para aprobación (subrogado)	Requiere un menor número de pacientes y menor periodo de seguimiento, no se afecta por el cruzamiento de ramas o	No validación estadística como objetivo subrogado de SG. No evalúa calidad de vida. Se afecta por la censura de datos. Su

<b>TIEMPO HASTA PROGRESIÓN</b>		tratamientos secuenciales	definición varía según estudios y selección de medición
<b>TASA DE RESPUESTA</b>	Aprobación acelerada, adecuado para aprobación (subrogado)	Puede evaluarse en estudios de una única rama, el efecto es únicamente atribuible al tratamiento y no a la evolución natural de la enfermedad	No evalúa directamente beneficio clínico, no mide duración de dicho beneficio
<b>RESPUESTA COMPLETA PATOLÓGICA</b>	Aprobación acelerada, adecuado para aprobación (subrogado)	Puede evaluarse en una única rama, rápida obtención de resultados, correlación con SG	No evalúa directamente beneficio clínico. Existencia de varias definiciones para este objetivo
<b>BENEFICIO CLÍNICO</b>	No adecuado para aprobación	Puede evaluarse en una única rama, requiere un menor número de pacientes y corto periodo de tiempo	La definición puede variar según los estudios

TABLA 1. Pros y contras de los diferentes objetivos a evaluar según la FDA y la EMA

## 1.7 INCIDENCIA, PREVALENCIA Y MORTALIDAD EN CÁNCER DE MAMA

El cáncer de mama es en la actualidad la patología oncológica con mayor incidencia en la mujer, representando el 16% de todas las neoplasias femeninas. La incidencia varía en los diferentes continentes. La tasa normalizada por edad es de hasta 99,4 por 100.000 habitantes en América del Norte, Europa oriental, América del sur, África austral y Asia occidental. La tasa de supervivencia varía según el país desde un 80% en países desarrollados a un 40% en países de ingresos más bajos [21]

El informe Globocan 2012 [21-22], publicado por la Agencia Internacional para la investigación del cáncer (IARC), organismo especializado para el cáncer de la Organización Mundial de la Salud (OMS) publica una incidencia (número de casos nuevos de cáncer en un periodo determinado de tiempo, generalmente 1 año, en un número determinado de habitantes) de 25.215 nuevos casos en 2012, una prevalencia de 104.210 casos a cinco años, y una mortalidad (número de fallecimientos en un determinado periodo de tiempo) de 6.075 casos [21-22].

Se estima que en España, 1 de cada 8 mujeres padecerán cáncer de mama a lo largo de su vida. La mayoría de los casos el diagnóstico se produce entre los 35 y los 80 años, con un máximo entre los 45 y los 65 años de edad, aunque no disponemos de un sistema Nacional de registro de tumores para conocer las cifras exactas [23-24].

## **1.8 INVESTIGACIÓN EN CÁNCER DE MAMA**

El diagnóstico precoz de esta patología asociado a una intensa investigación básica, traslacional y clínica, ha conllevado grandes avances en el tratamiento del cáncer de mama, permitiendo aumentar la supervivencia de estas pacientes, aportando una mejor calidad de vida.

El número de ensayos clínicos llevados a cabo en cáncer de mama ha aumentado durante las últimas décadas. De este modo, han sido aprobados gran número de fármacos dirigidos tanto a estadios precoces como a enfermedad metastásica [25]. Pero, ¿quiénes son los encargados de proponer dicha investigación? ¿Intervienen los oncólogos clínicos en las propuestas terapéuticas o es la industria la que genera exclusivamente dicha investigación?

Es importante destacar que los objetivos que promueven la investigación están muy relacionados con el tipo de patrocinador del estudio. De este modo, mientras que los estudios patrocinados por la industria farmacéutica persiguen principalmente la aprobación de nuevos fármacos, los ensayos académicos tienen unos objetivos más amplios, basados no solo en el beneficio terapéutico antitumoral, sino también en prevención del cáncer, enfermedades huérfanas,

estudios traslacionales, mejoría de calidad de vida, mejor tolerancia farmacológica o protocolos de actuación terapéutica [26].

La industria farmacéutica realiza una intensa labor de investigación en el campo de la oncología invirtiendo un elevado capital para comercializar nuevas drogas antitumorales, con las cuales obtener beneficio económico de la inversión realizada, apareciendo por este motivo un conflicto de intereses económico.

A partir de los años 50, comienzan a crearse grupos cooperativos formados por expertos en cáncer de mama, sin ánimo de lucro, con el objetivo fundamental de aunar conocimientos y medios físicos para proporcionar soporte a la investigación y posibilidad de testar hipótesis y cubrir las necesidades existentes de pacientes y profesionales en el ámbito oncológico. Estos grupos cooperativos están subvencionados fundamentalmente con subvenciones públicas o donaciones con las cuales desarrollan proyectos de investigación, fundamentalmente en el continente americano. En los años 90 se crean en España los dos principales grupos cooperativos dirigidos a la investigación en Cáncer de Mama: GEICAM (Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama) y SOLTI (Grupo Académico de Investigación en Cáncer de Mama).

En los últimos años, una regulación más exigente para el desarrollo y puesta en marcha de los ensayos clínicos ha conllevado un incremento de su coste, esto asociado a una disminución en las aportaciones públicas a la investigación ha disminuido la capacidad de los grupos cooperativos y centros institucionales de mantener la puesta en marcha de nuevos estudios, y favoreciendo la investigación de la industria farmacéutica, con mayor poder económico, así como la colaboración con instituciones o grupos cooperativos.

En el año 1996, la Sociedad Americana de Oncología (ASCO) debido a esta evolución hacia el patrocinio privado de la investigación, publica unas estrictas normas sobre el conflicto de intereses, con el objetivo de mantener la confianza de los resultados obtenidos en los ensayos clínicos y evitar que los objetivos comerciales enmascaren los datos finales de los estudios [27].

## **1.9 FINANCIACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

El proceso de creación y desarrollo de un ensayo clínico conlleva no sólo un gran esfuerzo de estudio y planificación, sino también una gran inversión económica para llevarlo a cabo. El proceso de investigación de un nuevo fármaco es altamente costoso, siendo incrementado en las últimas décadas debido a la mayor demanda de información toxicológica y terapéutica de las Agencias del Medicamento [28].

Podemos diferenciar entre ensayos clínicos patrocinados por fondos públicos y otros financiados por la industria farmacéutica. Si bien aquellos estudios financiados por la industria son necesarios para ampliar nuevos conocimientos y desarrollar nuevos fármacos, los objetivos entre los patrocinadores públicos y privados no siempre coinciden. El patrocinio público de la investigación pretende optimizar las terapias para el paciente, ampliar conocimientos y buscar nuevas alternativas terapéuticas, mientras que la industria farmacéutica tiene como objetivo final la aprobación de un nuevo fármaco a estudio, aumentando la cuota de mercado y así el incremento del valor de las acciones de dicha empresa farmacéutica, por tanto está promovida por un objetivo final económico.

De este modo, podemos diferenciar diferentes vías de enfocar la investigación clínica: investigación clínica dirigida por médicos especialistas en la materia, financiados por fondos públicos e investigación realizada por la industria farmacéutica, la cual puede contar o no con médicos especialistas como asesores

Se calcula que el coste medio del desarrollo de un fármaco que es aprobado por la FDA es de 175 millones de dólares (datos aproximados de USA en el año 2000) [28]. Datos recientes de nuestro país calculan un beneficio hospitalario por ensayo clínico de 139.200 euros al año, y 5.118 euros por paciente [29], datos similares han sido publicados en este periodo de tiempo a nivel internacional [30-31].

El coste por paciente puede variar dependiendo del patrocinador de cada estudio y las posibilidades económicas que posea, siendo la industria farmacéutica quien tiene la oportunidad de proporcionar una mayor retribución por cada paciente que participa en un ensayo clínico.

		<b>POR PACIENTE (DÓLARES)</b>	<b>MEDIANA (DÓLARES)</b>
<b>ENSAYOS ALEATORIZADOS FASE II</b>	PATROCINIO PÚBLICO	2.000	6.266
	PATROCINIO PRIVADO	VARIABLE	8.450
<b>ENSAYOS ALEATORIZADOS FASE III</b>	PATROCINIO PÚBLICO	2.000	3.427
	PATROCINIO PRIVADO	VARIABLE	4.696

TABLA 2. Coste por paciente en ensayo clínico según tipo de financiación [26].

## **1.10 INVESTIGACIÓN CLÍNICA REALIZADA POR LA ACADEMIA CIENTÍFICA EN CÁNCER DE MAMA**

A lo largo de los años, en la investigación clínica han aparecido diferentes grupos clínicos de trabajo, creados con el objetivo de colaboración en diferentes ensayos clínicos.

Podemos diferenciar varios grupos de trabajo:

- Agrupación de centros u hospitales [32-33].
- Grupos creados para el desarrollo del fármaco [34-36].
- Grupo Cooperativo consolidado [37-38].

### **1.10.1 Agrupación de centros u hospitales:**

La investigación clínica llevada a cabo desde centros de investigación u agrupación de hospitales es un modo de investigación frecuente en los años 90, donde se desarrollan ensayos clínicos a pequeña escala en un solo centro o



mediante la colaboración de varios hospitales. Este tipo de estudios cuentan fundamentalmente con financiación del propio centro o subvenciones públicas. El tamaño muestral es frecuentemente pequeño, y entre los objetivos del estudio predomina la comparación de diferentes esquemas terapéuticos de fármacos ya aprobados o la correlación de diferentes protocolos ya descritos en cáncer de mama.

A lo largo de las dos últimas décadas existe un claro descenso en este tipo de investigación, debido a la mayor regulación de los ensayos clínicos desde el punto de vista legal y ético, así como la aparición de Grupos Cooperativos que permiten desarrollar este tipo de investigación clínica a mayor escala.

### **1.10.2 Grupos creados para el desarrollo de un fármaco:**

A finales del siglo XX, gracias a los avances tecnológicos, se comienzan a desarrollar nuevos fármacos en el ámbito oncológico. Gran parte del desarrollo de estas moléculas son compradas por la industria farmacéutica quien se encarga de su evaluación y desarrollo. En los años 90 se objetiva la creación de grupos de trabajo formados por la alianza entre la industria farmacéutica y centros hospitalarios seleccionados para dicha investigación.

A lo largo de los años, gracias a la mejor comunicación de medios, los estudios comienzan a crecer en número de pacientes y centros involucrados en la investigación, pasando a crearse ensayos clínicos multicéntricos y multinacionales.

### **1.10.3 Grupos Cooperativos:**

Podemos definir Grupo Cooperativo como aquella asociación de profesionales de centros académicos e instituciones cuyo objetivo es promover la investigación, mediante la realización de estudios sin ánimo de lucro. Su principal objetivo es asegurar una adecuada investigación, respetando las normas de buena práctica clínica y adecuada formación de los miembros que lo constituyen. Entre su trabajo destaca el desarrollo y coordinación de estudios con la colaboración con distintos profesionales y centros.

Los grupos cooperativos se basan en un trabajo altruista, sin ánimo de lucro, basado fundamentalmente en financiación pública.

El concepto de grupo cooperativo fue acuñado en 1955 por el Dr Sydney Farber, Mary Lasker junto con otros investigadores los cuales solicitan al Estado un mayor apoyo en la investigación contra el cáncer. Desde la aparición en 1955 del primer grupo cooperativo (Eastern Cooperative Group), han sido muchos los profesionales que se han sumado a este modo de investigación. Otros grupos cooperativos nacionales e internacionales se han creado hasta la fecha, dedicando sus esfuerzos a la investigación en oncología [3].

A día de hoy más de 1.900 instituciones y 12.000 investigadores de todo el mundo participan en ensayos clínicos de grupos cooperativos, incluyendo más de 20.000 pacientes cada año, siendo aproximadamente el 60% de los pacientes incluidos en todos los ensayos existentes (de patrocinio público o privado) en EEUU [39].

Los principales Grupos Cooperativos dedicados a investigación en cáncer de mama son:

	PAÍSES	AÑO DE FUNDACIÓN
<b>ECOG</b>	EEUU, CANADA, PERU SUDAFRICA	1955
<b>NSABP</b>	USA	1957
<b>SWOG</b>	USA	1956
<b>GBG</b>	ALEMANIA	1981
<b>TRIO (BCIRG)</b>	CANADA	1997
<b>GEICAM</b>	ESPAÑA	1995
<b>CIBOMA</b>		
<b>SOLTI</b>	ESPAÑA	1993-95
<b>CALGB</b>		1956
<b>EORTC</b>		1968
<b>BIG</b>		
<b>IBCSG</b>	ITALIA	1977
<b>SCANDINAVIAN BREAST CANCER GROUP</b>		

<b>HELLENIC COOPERATIVE ONCOLOGY GROUP</b>	GRECIA Y CHIPRE	1990
<b>AMERICAN COLLAGE OF SURGEONS ONCOLOGY GROUP</b>	USA	1988
<b>NCI-CTCG</b>	CANADA	1977

TABLA 3. Principales grupos cooperativos en cáncer de mama, país de origen y año de creación [3]

La creación de grupos cooperativos dedicados a la investigación de Cáncer de mama en España comienza en los años 90, con SOLTI (1993-1995) y GEICAM (1995).

Los profesionales que participan en dichos grupos multidisciplinarios incluyen: médicos, enfermeros, farmacéuticos, estadísticos y defensores del paciente.

#### **1.10.3.1 Estructura de un Grupo Cooperativo:**

A pesar de que existen diversos Grupos Cooperativos, dirigidos a la investigación de diferentes patologías oncológicas y distintos objetivos, podríamos proponer un esqueleto similar en todos ellos, a partir del cual cada uno ha desarrollado su modo de investigación y evolucionado a lo largo de los años para adaptarse a los nuevos tiempos y requisitos de cada época [39].

- Jefe de grupo: cada institución designa un investigador senior (el cual debe ser aprobado por el grupo) como responsable de sus actividades. Debe tratarse de una persona con adecuados conocimientos sobre la materia y capacidad de dirección. Será la persona de referencia para la representación del grupo tanto a nivel nacional como internacional.
- Comité científico: los investigadores principales de cada centro conforman un comité que supervisa la gobernanza del grupo.
- Equipo de estadística: personal dirigido al análisis de datos y obtención de los resultados obtenidos en los estudios realizados.
- Gerencia y abogacía: encargados de realizar labores administrativas y de asegurar la legalidad y cumplimiento de los derechos del paciente.

- Instituciones colaboradoras: cada institución seleccionada para participar en los ensayos clínicos tienen que asegurar una adecuada formación clínica, buena práctica clínica, así como contar con los medios necesarios para cumplir los requisitos del estudio. Cada institución debe encontrarse abierta a ser sometida a auditoría interna al azar, que verifique los datos presentados para confirmar la veracidad y exactitud del registro, integridad y cumplimiento del protocolo.
- Miembros del grupo: cada uno de los especialistas que se encuentran adscritos a dicho grupo cooperativo. Puede estar formado tanto por oncólogos médicos, radioterapeutas, patólogos, cirujanos, enfermeros, como otras especialidades sanitarias relacionadas con la investigación en oncología, y que aportan al grupo una visión multidisciplinar de la enfermedad.

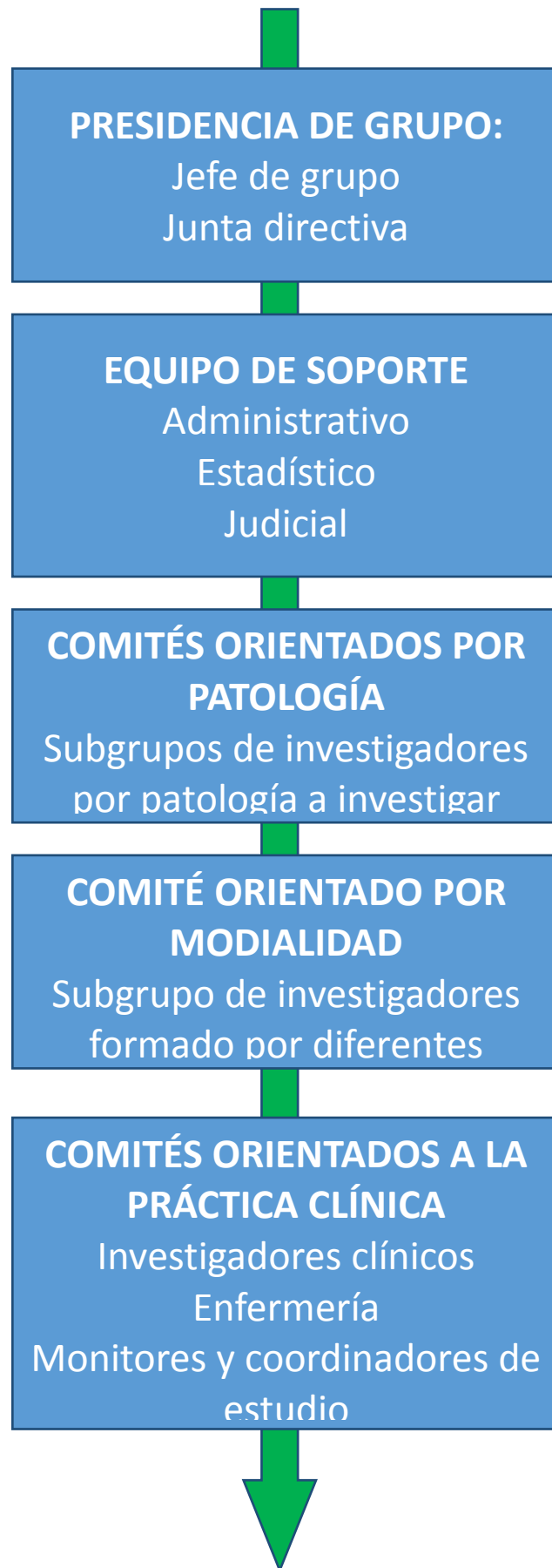


FIGURA I. Propuesta de esquema general de un Grupo Cooperativo [40].

Cada grupo cooperativo puede desarrollar su investigación en una o más patologías oncológicas, aunque todos ellos comparten similar modo de trabajo:

- Cada grupo cuenta con un centro de operaciones supervisado por el presidente del grupo.
- Cada grupo marca un número de reuniones al año para revisar los estudios existentes, analizar los resultados obtenidos y plantear nuevas propuestas.
- Los nuevos miembros e instituciones deben ser aceptados por la junta directiva para poder participar en dicho grupo
- Una nueva institución debe argumentar que cuenta con los recursos necesarios para poder realizar las exigencias del grupo antes de ser aceptada.
- Debido al costo y tiempo empleado para el desarrollo de un ensayo clínico, se deben diseñar cuidadosamente, con intención de minimizar errores e intentando proporcionar una evidencia definitiva.
- El número de pacientes reclutados en los ensayos clínicos dirigidos por grupos cooperativos suelen ser mayor que los estudios dirigidos por la industria, y la posibilidad de realizar colaboraciones intergrupales permite aumentar esta muestra, así como la posibilidad de realizar meta-análisis con los datos obtenidos. Este modo de trabajo permite a su vez aunar recursos físicos y económicos que permitan ayudar al soporte de la financiación académica.

En este proyecto se pretende evaluar la evolución del patrocinio en la investigación en cáncer de mama durante las dos últimas décadas y sus posibles consecuencias en los resultados obtenidos así como influencia en la práctica clínica a partir de los datos publicados sobre los ensayos clínicos aleatorizados en cáncer de mama en el periodo de 1990 a 2010.

## **2 HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **2.1 HIPÓTESIS:**

El patrocinio y promoción de la investigación en cáncer de mama ha presentado un cambio durante las 2 últimas décadas, disminuyendo la participación de Grupos Cooperativos y financiación pública en el desarrollo de ensayos clínicos en el momento actual, incrementándose la financiación privada.

### **2.2 OBJETIVO PRINCIPAL:**

- Analizar la evolución cronológica del patrocinio para la investigación clínica en cáncer de mama, evaluando las publicaciones de estudios aleatorizados indexados en PUBMED en las dos últimas décadas

### **2.3 OBJETIVOS SECUNDARIOS:**

- Evaluación de la correlación entre la financiación y el estado de la enfermedad en que se evalúa el fármaco en investigación.
- Estudio de correlación entre el tipo de financiación y el fármaco a estudio.
- Correlación entre la financiación y la fase del estudio según los autores.
- Comparación entre el tipo de financiación y el número total de pacientes incluidos en dichos estudios.
- Representación del número de publicaciones nacionales por países.
- Evaluación del número de publicaciones en revistas de alto impacto.
- Comparación entre la financiación y el número de centros y países incluidos en los estudios.
- Evolución de la colaboración de grupos de trabajo en el patrocinio de los estudios aleatorizados obtenidos y su evolución en estas dos décadas.

- Evaluación del objetivo principal del estudio elegido por los autores.
- Evaluación de los resultados obtenidos según el tipo de financiación.
- Evaluación del tamaño muestral de los ensayos clínicos según su patrocinio y estadio de la enfermedad.



### **3 MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **3.1 DISEÑO DEL ESTUDIO Y SELECCIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS**

Se realiza una revisión sistemática de la evolución de los ensayos clínicos aleatorizados publicados en idioma inglés en cáncer de mama en las dos últimas décadas. Se lleva a cabo una búsqueda sistemática en MEDLINE de los ensayos clínicos aleatorizados publicados en pacientes con cáncer de mama entre 1990 y 2010 (desde 01/01/1990 hasta 31/12/2010). Se incluyen todos aquellos estudios publicados basados en la evaluación de tratamiento con quimioterapia, terapia endocrina y/o terapias dirigidas cuyo objetivo primario se considere válido para posible aprobación de un fármaco en oncología según la EMA o FDA (ver anexo), siendo excluidos aquellos tratamientos a nivel local sobre la mama, tales como radioterapia, cirugía o aquellos en los que una de las ramas a estudio se basen en intervenciones no farmacológicas.

Se realiza una búsqueda y selección de artículos en MEDLINE siguiendo las indicaciones y lista de requisitos de guías PRISMA (fecha de última actualización de la búsqueda: 22 de agosto de 2015):

- El primer MESH de búsqueda pretende localizar los estudios randomizados fase III publicados en inglés llevados a cabo en cáncer de mama en las últimas dos décadas.

***"breast cancer"[All Fields] AND "humans"[MeSH Terms] AND ("women"[MeSH Terms] OR "female"[MeSH Terms]) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp]) AND English[lang] AND cancer[sb] AND "adult"[MeSH Terms] AND "1990/01/01"[PDAT] : "2010/12/31"[PDAT]***

Tras revisar dichos artículos se descartan aquellos ítems localizados que no cumplen criterios de búsqueda como: tratamiento local (cirugía, radioterapia),

pruebas de imagen, hábitos de vida o complicaciones postquirúrgicas. De este modo se realiza una nueva búsqueda rechazando dichos items

***((((((((((("breast cancer"[All Fields] AND "humans"[MeSH Terms] AND ("women"[MeSH Terms] OR "female"[MeSH Terms]) AND (Randomized Controlled Trial[ptyp] OR Clinical Trial, Phase III[ptyp]) AND English[lang] AND cancer[sb] AND "adult"[MeSH Terms] AND "1990/01/01"[PDAT] : "2010/12/31"[PDAT]) NOT ("editorial"[Publication Type] OR "editorial"[All Fields])) NOT ("radiotherapy"[Subheading] OR "radiotherapy"[All Fields] OR "radiotherapy"[MeSH Terms])) NOT ("exercise"[MeSH Terms] OR "exercise"[All Fields])) NOT ("acupuncture"[MeSH Terms] OR "acupuncture"[All Fields] OR "acupuncture therapy"[MeSH Terms] OR ("acupuncture"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "acupuncture therapy"[All Fields])) NOT ("yoga"[MeSH Terms] OR "yoga"[All Fields])) NOT ("mammography"[MeSH Terms] OR "mammography"[All Fields])) NOT ("magnetic resonance spectroscopy"[MeSH Terms] OR ("magnetic"[All Fields] AND "resonance"[All Fields] AND "spectroscopy"[All Fields]) OR "magnetic resonance spectroscopy"[All Fields] OR ("magnetic"[All Fields] AND "resonance"[All Fields]) OR "magnetic resonance"[All Fields]) NOT ("diet"[MeSH Terms] OR "diet"[All Fields])) NOT FDG-PET[All Fields]) NOT ("lymphoedema"[All Fields] OR "lymphedema"[MeSH Terms] OR "lymphedema"[All Fields])) NOT ("seroma"[MeSH Terms] OR "seroma"[All Fields])) NOT (PREDICTIVE[All Fields] AND FACTOR[All Fields])) NOT ("Psychooncology"[Journal] OR "psychooncology"[All Fields])***

Se obtienen cuatro categorías según el tipo de financiación:

- Subvención pública declarada en dicho artículo.
- Financiación privada declarada en el artículo, de forma íntegra o parcial o implicación activa de la industria farmacéutica en el desarrollo del ensayo clínico como parte de autores de dicho estudio. No se considera financiación privada si la industria farmacéutica únicamente aporta la medicación del estudio.

- Estudio de combinación de esquemas terapéuticos llevados a cabo por entidades públicas sin declarar explícitamente subvención, pero con apariencia de financiación pública.
- Estudios de fármacos en vía de aprobación que, aun participando tanto centros oncológicos públicos o privados, parecen estar relacionados con la empresa farmacéutica promotora de dicha molécula, no declarando fuente de financiación en el texto del artículo, pero de apariencia privada.

De este modo se clasifican los resultados obtenidos en:

- Financiación pública declarada.
- Aparente financiación pública (no declarada).
- Financiación privada declarada por parte de industria farmacéutica.
- Aparente financiación privada (no declarada).

### **3.2 ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Con la ayuda del programa estadístico SPSS 21, se lleva a cabo un análisis descriptivo sobre la correlación entre las variables seleccionadas, obteniendo los siguientes resultados cuantitativos. Se lleva a cabo una comparación estadística entre las diferentes variables evaluadas mediante la Correlación de Pearson (Chi Cuadrado) y presentación de las medias poblacionales de los tamaños muestrales de los estudios evaluados.

## 4 RESULTADOS

Tras realizar la búsqueda en MEDLINE con los criterios MESH seleccionados, se obtienen 3.291 artículos. Posteriormente, tras revisar los artículos obtenidos, se limita la búsqueda excluyendo de dicha búsqueda los siguientes criterios: "editorial", "radioterapia", "ejercicio", "yoga", "acupuntura", "mamografía", "resonancia magnética", "seroma", "linfedema", "factor predictivo", "psico-oncología", los cuales no cumplen criterios de este estudio. Se revisan 2.211 artículos restantes, observando que gran número de ellos no definen qué fase de investigación se trata (219 estudios), por lo que se decide incluir en la evaluación todos los ensayos aleatorizados obtenidos en la búsqueda. Son seleccionados aquellos estudios que cumplen los criterios de búsqueda descritos en material y métodos: un total de 472 artículos desde el 1 de enero de 1990 hasta el 31 de diciembre de 2010. Se considera que no cumplen criterios de búsqueda en los siguientes casos (ver tabla 7.2 ANEXO):

- No cáncer de mama o evaluación de varias neoplasias.
- Estudios de detección precoz en cáncer de mama.
- Tratamiento de soporte y toxicidad.
- Intervención no farmacológica en alguna de las ramas.
- Sub-análisis de un ensayo clínico, únicamente se recoge el ensayo principal.
- Seguimiento a largo plazo.
- Revisión o meta-análisis.
- Estudio no aleatorizado.
- Objetivo del estudio no contemplado por la FDA o EMA como apto para la aprobación de un fármaco (ver anexo).
- Estudios preliminares o propuestas de estudio.

### 4.1 VERIFICACIÓN DE CRITERIOS: GUÍAS PRISMA

Se realiza la verificación de los requisitos propuestos por las guías Prisma para la realización de este estudio descriptivo. Como resultado se obtiene el siguiente flujo de datos:

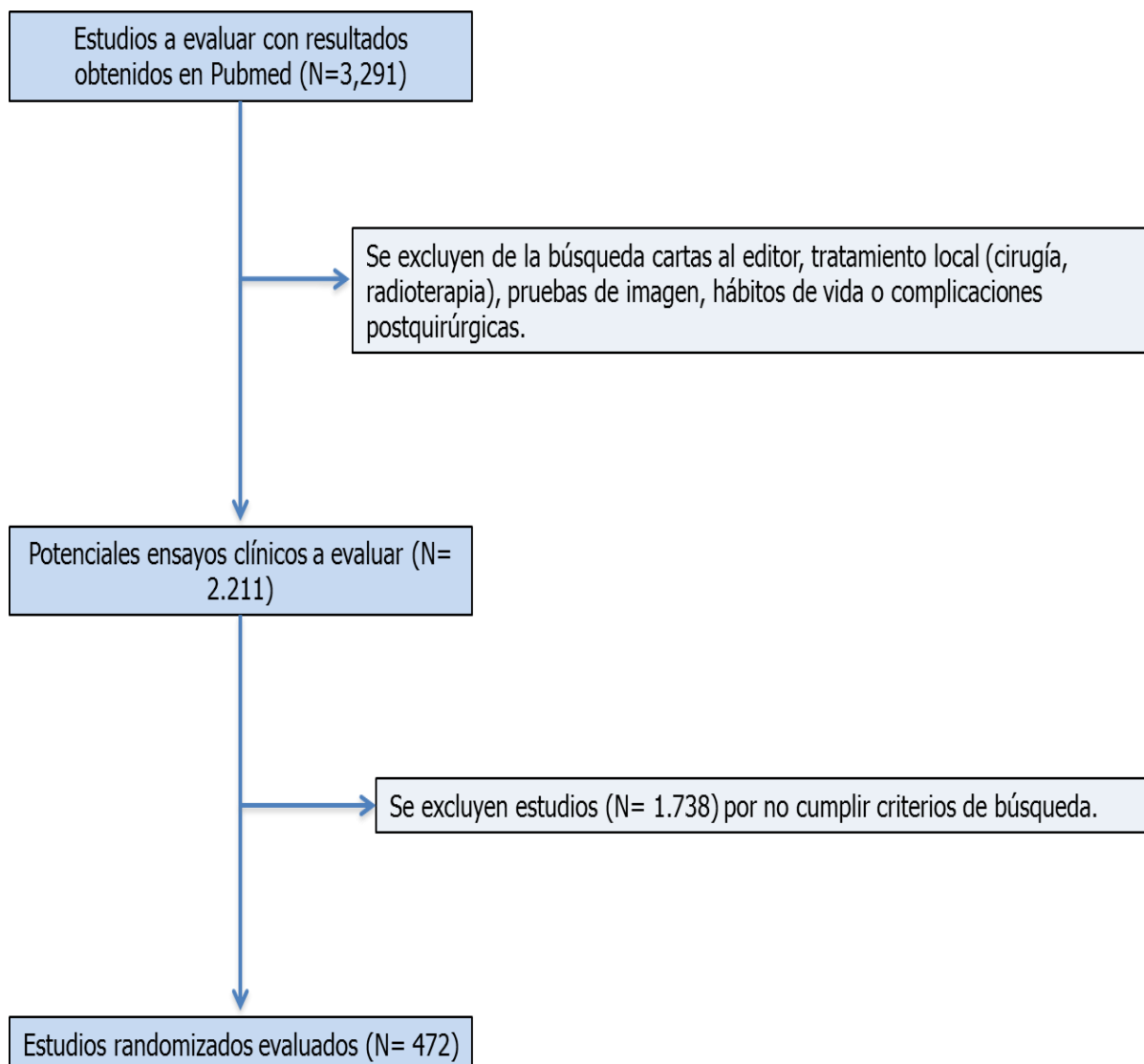
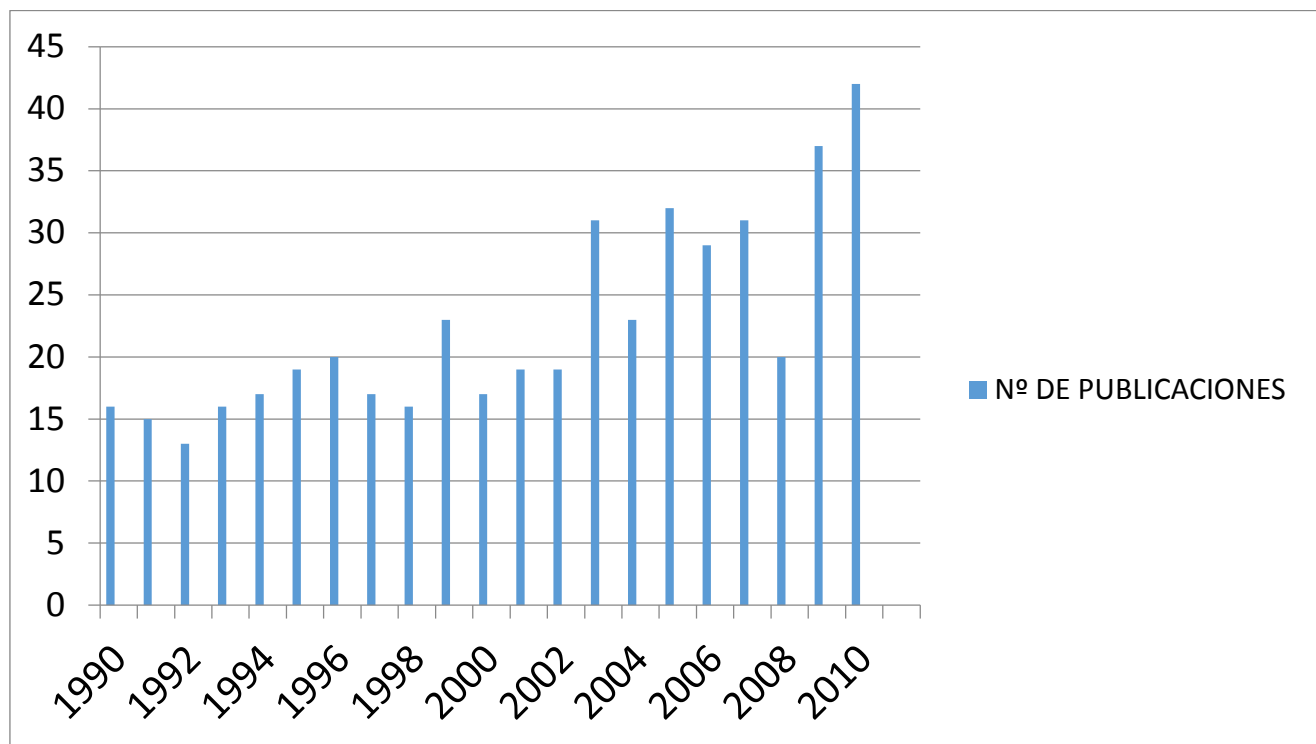


FIGURA II. Diagrama de flujo según guías PRISMA.

## 4.2 DATOS GENERALES:

Se analizan los 472 ensayos clínicos, recogiendo los datos declarados en el artículo sobre la financiación para la realización del mismo.

Se obtiene la siguiente distribución por años en la publicación de ensayos clínicos aleatorizados desde 1990 hasta 2010:



GRÁFICA 1. Distribución anual de los estudios aleatorizados entre enero de 1990 y diciembre de 2010.

### **DISTRIBUCIÓN DE PUBLICACIONES POR AÑO SEGÚN FINANCIACIÓN**

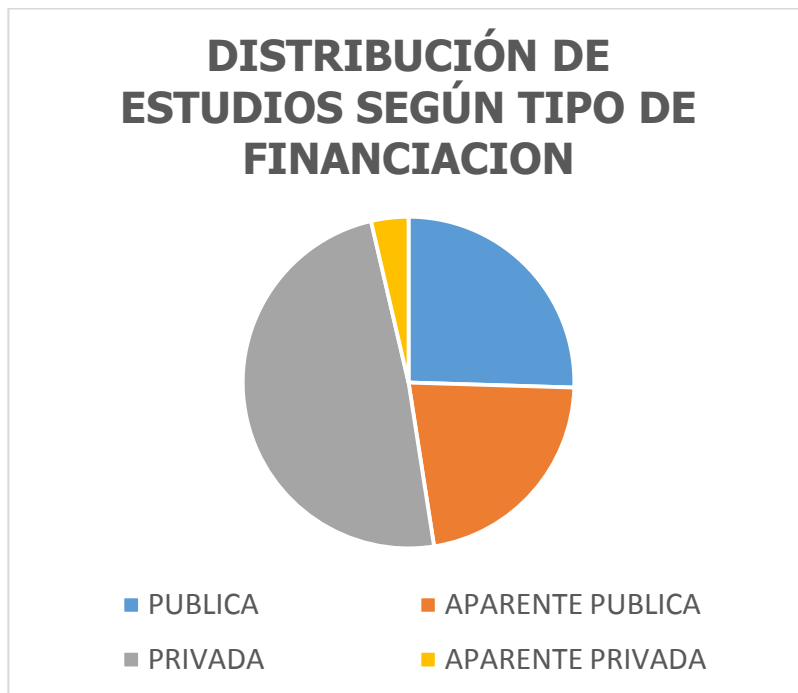
A continuación se presentan reflejados los estudios evaluados por tipo de financiación y año de publicación:

	F. PÚBLICA N (%)	F. APARENTEMENTE PÚBLICA N (%)	F. PRIVADA N (%)	F. APARENTEMENTE PRIVADA N (%)	TOTAL
<b>1990</b>	7 (44%)	4 (25%)	4 (25%)	1 (6%)	16
<b>1991</b>	5 (33%)	6 (40%)	1 (7%)	3 (20%)	15
<b>1992</b>	10 (71%)	2 (15%)	1 (8%)	0	13
<b>1993</b>	2 (12%)	6 (32%)	8 (50%)	0	16
<b>1994</b>	6 (35%)	6 (35%)	4 (24%)	1 (6%)	17
<b>1995</b>	4 (21%)	9 (47%)	6 (32%)	0	19
<b>1996</b>	4 (20%)	9 (45%)	7 (35%)	0	20
<b>1997</b>	7 (41%)	3 (18%)	6 (35%)	1 (6%)	17

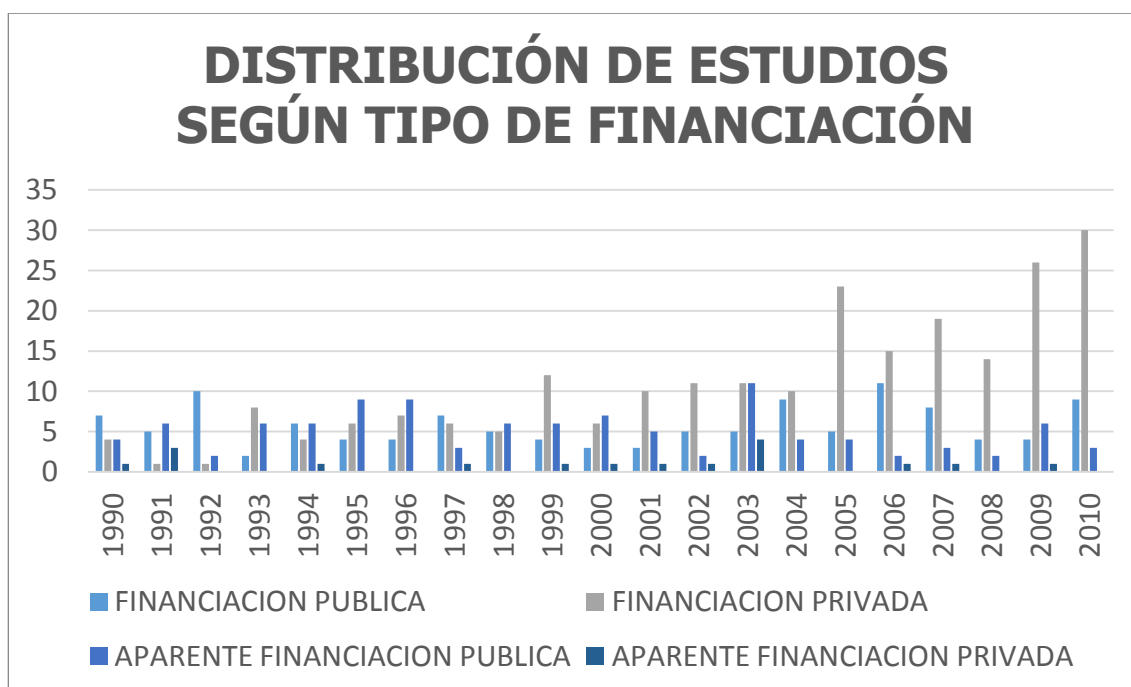
<b>1998</b>	5 (31%)	6 (38%)	5 (31%)	0	16
<b>1999</b>	4 (17%)	6 (26%)	12 (52%)	1 (4%)	23
<b>2000</b>	3 (18%)	7 (41%)	6 (35%)	1 (6%)	17
<b>2001</b>	3 (16%)	5 (26%)	10 (53%)	1 (5%)	19
<b>2002</b>	5 (26%)	2 (11%)	11 (58%)	1 (5%)	19
<b>2003</b>	5 (16%)	11 (36%)	11 (36%)	4 (13%)	31
<b>2004</b>	9 (39%)	4 (17%)	10 (44%)	0	23
<b>2005</b>	5 (16%)	4 (13%)	23 (72%)	0	32
<b>2006</b>	11 (38%)	2 (7%)	15 (52%)	1 (3%)	29
<b>2007</b>	8 (26%)	3 (10%)	19 (61%)	1 (3%)	31
<b>2008</b>	4 (20%)	2 (10%)	14 (70%)	0	20
<b>2009</b>	4 (11%)	6 (16%)	26 (70%)	1 (3%)	37
<b>2010</b>	9 (21%)	3 (7%)	30 (71%)	0	42
<b>TOTAL</b>	120	106	229	17	472

TABLA 4. Distribución de las publicaciones de estudios aleatorizados entre 1990 y 2010 según financiación.

Las siguientes gráficas pretenden ilustrar dicha distribución de los estudios según financiación:

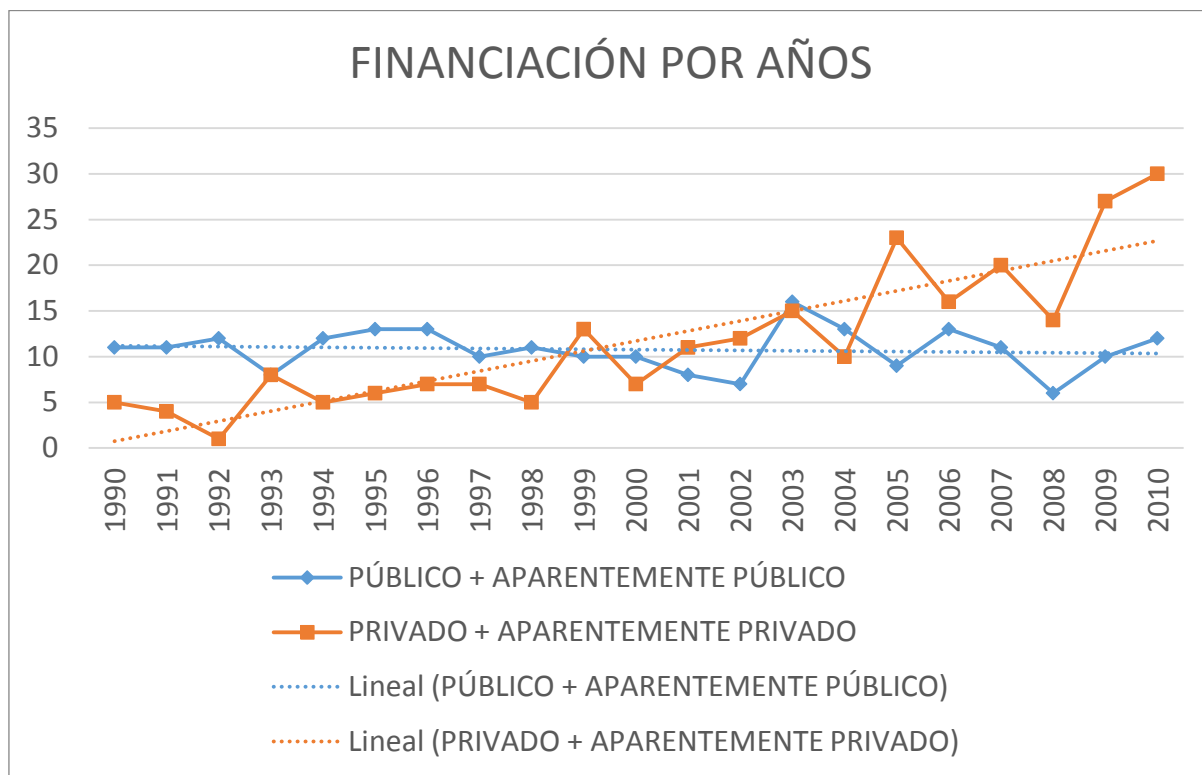


GRÁFICA 2. Distribución de los estudios aleatorizados publicados según tipo de financiación.



GRÁFICA 3. Distribución de estudios aleatorizados publicados según tipo de financiación distribuido por años.

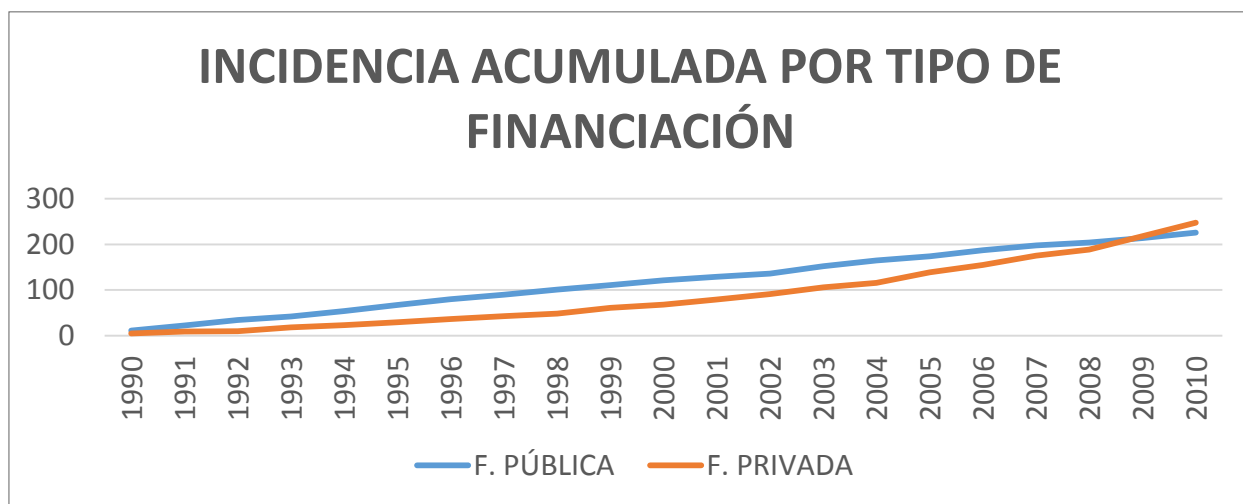




GRÁFICA 4. Distribución de la financiación de estudios aleatorizados publicados por años agrupando datos de financiación pública y privada.

### **GRÁFICA DE INCIDENCIA ACUMULADA SEGÚN FINANCIACIÓN:**

En la presente gráfica se representa la incidencia acumulada de los estudios evaluados durante 1990 y 2010, según tipo de financiación:



GRÁFICA 5. Representación de la incidencia acumulada por años según tipo de financiación: pública (declarada + aparentemente público), privada (declarada + aparentemente privada).

### 4.3 OBJETIVO PRIMARIO

#### A) COMPARACIÓN DE LA EVOLUCIÓN ENTRE LA FINANCIACIÓN PÚBLICA Y PRIVADA EN LAS DOS ÚLTIMA DÉCADAS:

Se realiza una comparación entre las publicaciones obtenidas y tipo de financiación según la década de publicación de resultados.

En la siguiente tabla se muestran los resultados obtenidos:

<b>AÑOS INCLUIDOS TIPO DE FINANCIACIÓN</b>	<b>1990/1999 N(%)</b>	<b>2000/2010 N(%)</b>
<b>FINANCIACIÓN PÚBLICA</b>	57 (30%)	63 (22%)
<b>F. APARENTEMENTE PÚBLICA</b>	64 (34%)	42 (15%)
<b>FINANCIACIÓN PRIVADA</b>	60 (32%)	169 (60%)
<b>F. APARENTEMENTE PRIVADA</b>	8 (4%)	9 (3%)

TABLA 5. Número de estudios obtenidos según financiación en última década del siglo XX y primera del siglo XXI. Comparación de resultados mediante Chi Cuadrado (significación estadística  $p > 0.05$ ). ( $p > 0,0001$ ).

Tras comparar los 4 grupos de financiación por separado obtenemos una diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0.0001$ ) a favor de la financiación aparentemente pública en la primera década evaluada y de la financiación privada en la segunda década.

Si evaluamos los datos con la sumatoria de todos los artículos considerados públicos frente a los considerados privados obtenemos los siguientes resultados:

	De 1.990 a 2.000 N(%)	De 2001 a 2010 N(%)	P
<b>FINANCIACION PÚBLICA</b>	121 (26%)	105 (22%)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>FINANCIACIÓN PRIVADA</b>	68 (14%)	178 (38%)	

TABLA 6. Número de estudios obtenidos según financiación en última década del siglo XX y primera del siglo XXI, agrupando los grupos de financiación pública y de privada respectivamente. Comparación de resultados mediante Chi Cuadrado (significación estadística  $p>0.05$ )

Se obtiene una diferencia estadísticamente significativa a favor de una mayor financiación privada a partir del año 2001 frente a la década previa ( $p<0,00001$ ).

**B) COMPARACIÓN DE LA FINANCIACIÓN DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS EVALUADOS POR QUINQUENIOS (DESDE 1990 HASTA 2010)**

A continuación se presentan los datos comparativos de la evaluación de la financiación de los ensayos clínicos por quinquenios:

<b>EVALUACIÓN POR QUINQUENIOS</b>	<b>FINANCIACIÓN PÚBLICA N(%)</b>	<b>FINANCIACIÓN PRIVADA N(%)</b>
<b>1990-1995</b>	67 (70%)	29 (30%)
<b>1996-2000</b>	54 (58%)	39 (42%)
<b>2001-2005</b>	53 (43%)	71 (57%)
<b>2006-2010</b>	52 (33%)	107 (67%)

TABLA 7. Número de estudios aleatorizados publicados distribuidos por quinquenios según tipo de financiación. Comparación de resultados mediante Chi Cuadrado (significación estadística  $p>0.05$ ) ( $P<0.0001$ ).

Tras comparar los datos obtenidos se observa una diferencia estadísticamente significativa a favor de la financiación pública entre 1990-95 (siendo el principal patrocinio en ese momento) y 1996-2000, frente a los años 2000.

En relación con la financiación privada, existe una diferencia estadísticamente significativa a su favor al comparar los periodos de 1996-2000 y 2006-2010 (periodo en el que predomina dicho patrocinio privado), así como entre 1990-95 y los años 2000.

De este modo no existe diferencia estadísticamente significativa entre los años 1996-2000 y 2001-2005 en cuanto a su financiación, años en los que se observa un periodo de transición hacia dicho cambio en el patrocinio de los ensayos clínicos.

Si comparamos la evolución entre el primer y último quinquenio evaluado obtenemos los siguientes resultados:

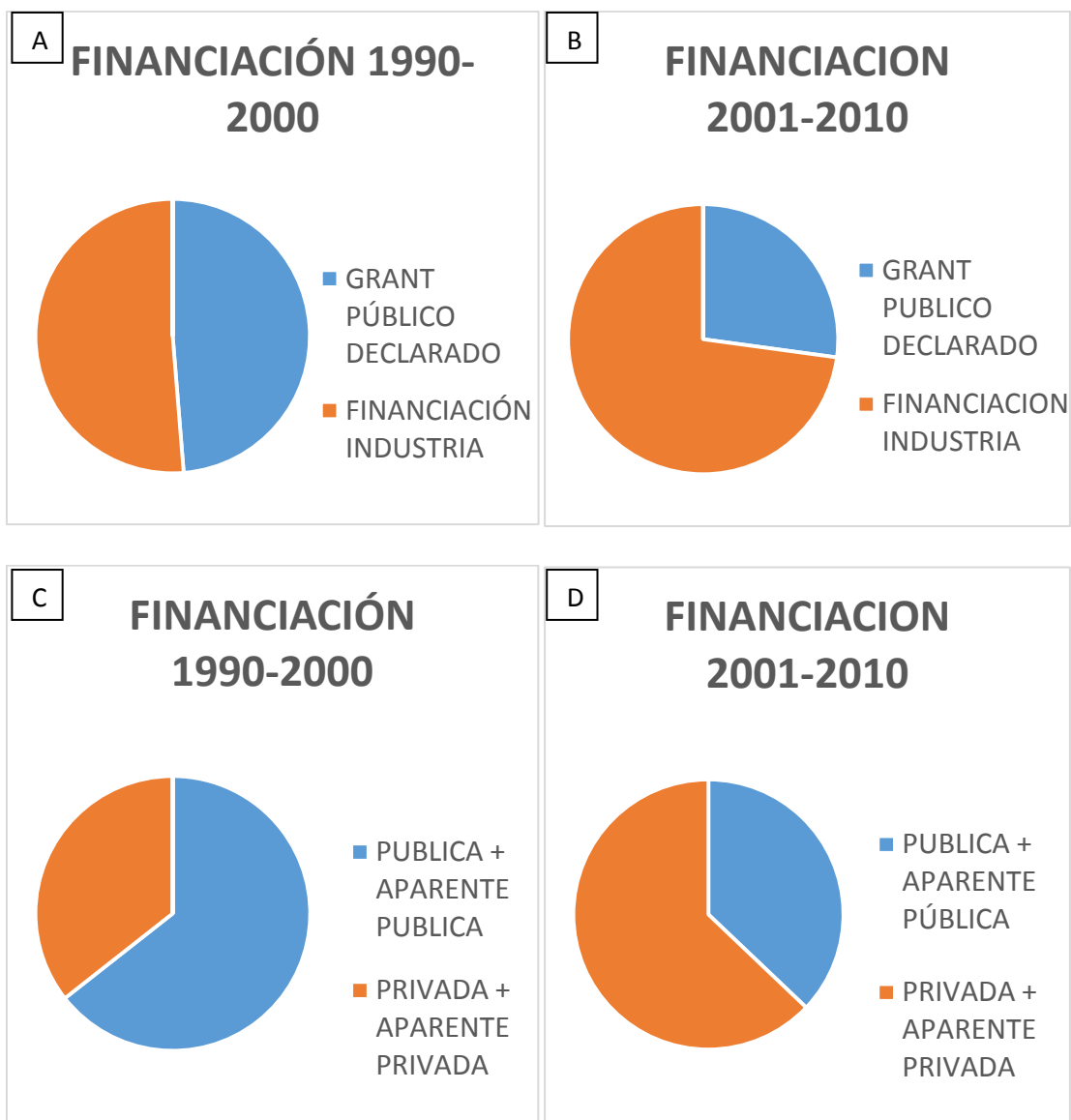
COMPARACIÓN ENTRE 1º Y ÚLTIMO QUINQUENIOS EVALUADOS	FINANCIACIÓN PÚBLICA N(%)	FINANCIACIÓN PRIVADA N(%)	P
<b>1990-1995</b>	67 (15%)	29 (6%)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>2006-2010</b>	52 (11%)	107 (23%)	

TABLA 8. Comparación de resultados entre 1º y último quinquenio evaluados según tipo de financiación. Comparación de resultados mediante Chi Cuadrado (significación estadística  $p > 0.05$ )

Existe una clara diferencia estadísticamente significativa ( $p < 0,00001$ ) entre la presencia de la financiación privada entre 1990-1995 y 2005-2010.

Tras analizar la evolución en la financiación se observa una clara diferencia entre el año 1990 (año de inicio de la evaluación) y 2010 (último año evaluado):

- Financiación pública declarada en 1990: 30%.
- Financiación pública declarada en 2010: 22%
- Financiación privada declarada en 1990: 32%
- Financiación privada declarada en 2010: 60%



GRÁFICA 6. Representación por segmentos de financiación pública declarada frente a privada declarada en la primera (A) y segunda (B) década evaluadas, así como tras la agrupación de pública por decenios (C) (D).

En relación con la diferencia porcentual entre ambos grupos cabe destacar que mientras que durante la primera década la financiación pública representa un 65% de todas las publicaciones frente a un 35% de la financiación privada, en la segunda década vemos como se transforma a un 27% la representación pública frente a un 73% de la privada.

## 4.4 OBJETIVOS SECUNDARIOS

### A) REPRESENTACIÓN DE LAS PUBLICACIONES NACIONALES POR PAÍSES

El siguiente mapamundi refleja la distribución de las publicaciones por número y país:

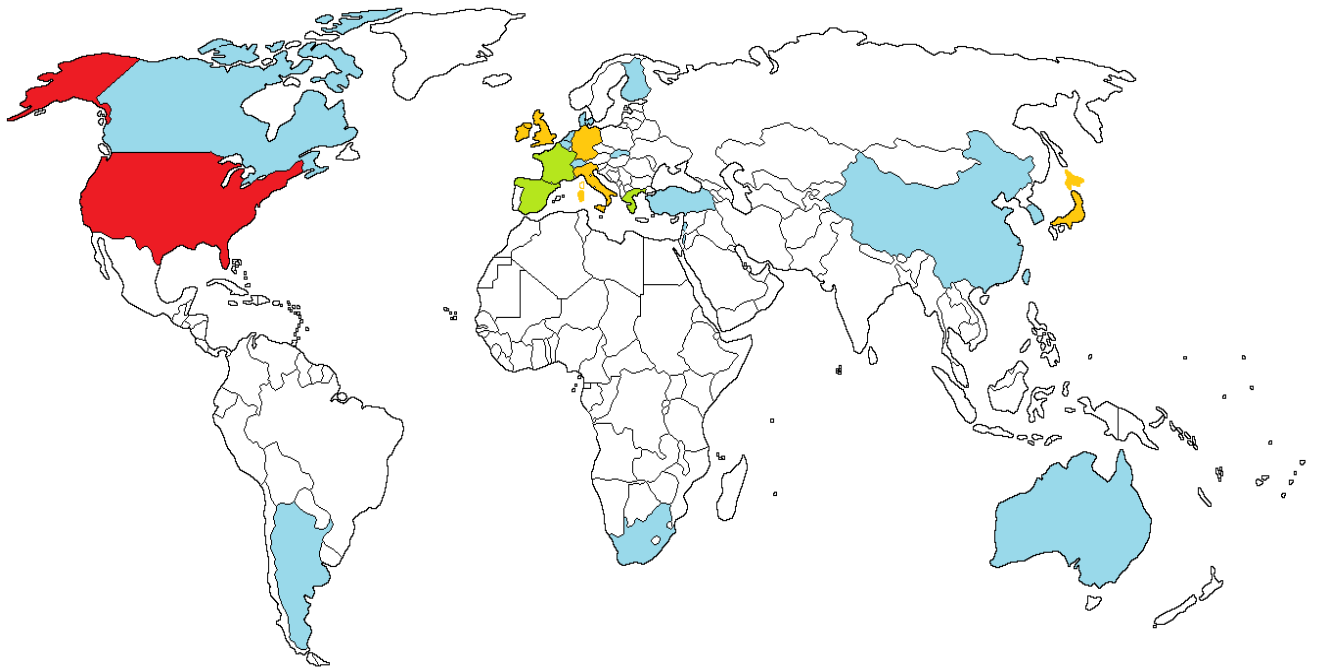
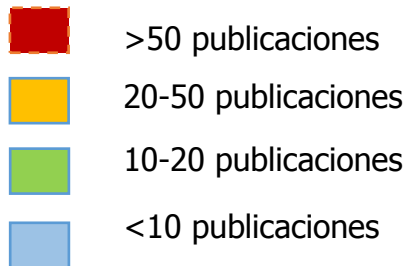


FIGURA III. Representación de número de publicaciones de estudios aleatorizados nacionales por países.

Se obtienen publicaciones de 30 nacionalidades distintas, de las cuales, las 10 con mayor publicación son las siguientes (de mayor a menor número de artículos publicados)

	NÚMERO DE PUBLICACIONES (N)
<b>ESTADOS UNIDOS</b>	68
<b>ITALIA</b>	46
<b>JAPÓN</b>	34
<b>REINO UNIDO</b>	28
<b>ALEMANIA</b>	25
<b>FRANCIA</b>	18
<b>ESPAÑA</b>	11
<b>GRECIA</b>	10
<b>CANADÁ</b>	8
<b>AUSTRIA</b>	6

TABLA 9. Relación los 10 países con mayor número publicaciones de estudios aleatorizados nacionales.

De los artículos publicados en España, el 54% pertenecen al Grupo Cooperativo GEICAM, el 9,1% SOLTI, el 18,18% estudios multicéntricos y el 27,27% estudios unicéntricos.

#### B) PUBLICACIÓN EN REVISTAS DE PRIMER CUARTIL SEGÚN TIPO DE FINANCIACIÓN:

Se seleccionan 10 revistas de escritura inglesa de primer cuartil en Oncología y se evalúa el número de publicaciones según tipo de financiación:

	FACTOR DE IMPACTO	F. PÚBLICA N	F. PRIVADA N	TOTAL
<b>ANN ONCOL</b>	7,04	18	26	44
<b>J CLIN ONCOL</b>	18,43	76	108	184
<b>BREAST CANCER RES TREAT</b>	3,94	18	15	33
<b>BR J CANCER</b>	4,83	12	10	22
<b>J NATL CANCER INST</b>	12,58	10	7	17
<b>LANCET</b>	39,20	2	9	11
<b>JAMA</b>	30,38	0	0	0
<b>N ENGL J MED</b>	55,87	5	12	17
<b>BREAST CANCER RES TREAT</b>	5,49	18	12	30
<b>EUR J CANCER</b>	5,41	21	18	39
<b>TOTAL</b>	-----	180	217	397

TABLA 10. Número de publicaciones en revistas de 1º cuartil.

El 84% de las publicaciones evaluadas se llevaron a cabo en revistas de alto impacto, de las cuales el 38% se desarrollaron con financiación pública y el 46% con financiación privada ( $p=0,01$  a favor de la financiación privada)

### C) EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO A ESTUDIO SEGÚN TIPO DE FINANCIACIÓN

Se presentan los datos derivados de la comparación entre el tipo de financiación y fármacos evaluados:



	FINANCIACIÓN PÚBLICA N (%)	FINANCIACIÓN PRIVADA N (%)	P
<b>HORMONOTERAPIA</b>	34 (15%)	60 (24%)	<b>0,01</b>
<b>QUIMIOTERAPIA</b>	134 (59%)	118 (48%)	<b>0,02</b>
<b>AGENTE BIOLÓGICO</b>	4 (2%)	11 (4%)	0,09
<b>QUIMIOTERAPIA + HORMONOTERAPIA</b>	43 (19%)	14 (6%)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>QUIMIOTERAPIA + BIOLÓGICO</b>	2 (1%)	23 (9%)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>HORMONOTERAPIA + BIOLÓGICO</b>	2 (1%)	5 (2%)	0,3
<b>ANTIRESORTIVOS</b>	1 (0,4%)	10 (4%)	<b>0,009</b>
<b>OTROS</b>	6 (3%)	4 (2%)	

TABLA 11. Tipo de fármaco evaluado según financiación. Comparación de resultados mediante Chi Cuadrado (significación estadística  $p > 0.05$ ).

- Se observa un mayor número de estudios que evalúan esquemas de quimioterapia ( $P=0.02$ ) +/- hormonoterapia ( $P=0,01$  y  $P<0.00001$  respectivamente) en aquellos ensayos publicados por la academia, así como en estudios con uso de fármacos antirresortivos ( $P=0,009$ ),
- Por el contrario la industria destaca de forma significativa en la evaluación del uso de quimioterapia asociado a terapia biológica ( $P<0,0001$ ).
- No existen diferencias estadísticamente significativas en el uso de agentes biológicos, hormonoterapia +/- biológicos según el tipo de financiación.

#### D) COMPARACIÓN DE ESTUDIOS SEGÚN FINANCIACIÓN Y ESTADIO DE LA ENFERMEDAD

A continuación se describen los datos obtenidos de comparar el estado de enfermedad con el tipo de financiación de dichos estudios:

ESTADO DE LA ENFERMEDAD	FINANCIACION PÚBLICA N (%)	FINANCIACIÓN PRIVADA N (%)	P
<b>NEOADYUVANCIA</b>	17 (4%)	20 (4%)	0,82
<b>ADYUVANCIA</b>	104 (22%)	63 (13%)	<b>&lt;0,0001</b>
<b>METASTASICA</b>	104 (22%)	163 (35%)	<b>&lt;0,0001</b>

TABLA 12. Número de estudios aleatorizados publicados según financiación y estadio de la enfermedad. Comparación de resultados mediante Chi Cuadrado (significación estadística  $p > 0.05$ ).

Podemos concluir los siguientes resultados:

- La academia publica un mayor número de estudios en enfermedad adyuvante ( $p < 0,00001$ ).
- La industria farmacéutica publica un mayor número de estudios en enfermedad metastásica ( $P < 0,0001$ ).
- No existe diferencia estadísticamente significativa entre el tipo de financiación y el contexto neoadyuvante en el periodo evaluado ( $p = 0,82\%$ )

#### E) COMPARACIÓN DE ESTUDIOS SEGÚN FINANCIACIÓN Y ESTADIO DE LA ENFERMEDAD

Los datos obtenidos de comparar el estado de enfermedad con el tipo de financiación de dichos estudios según la década de publicación son los siguientes:

ESTADO ENFERMEDAD SEGUN DECENIO	Financiación Pública N(%) (hasta el año 2.000)	Financiación Pública N(%) (a partir del año 2.000)	Financiación Privada N(%) (hasta el año 2.000)	Financiación Privada N(%) (a partir del año 2.000)	P
<b>Neoadyuvancia</b>	4 (3%)	13 (12%)	2 (3%)	18 (10%)	0,27
<b>Adyuvancia</b>	51 (42%)	52 (51%)	12 (18%)	50 (28%)	<b>0,0001</b>
<b>Metastásica</b>	66 (55%)	38 (36%)	54 (79%)	109 (61%)	<b>&lt;0,0001</b>

TABLA 13. Número de estudios según financiación y estadio de la enfermedad. Comparación de resultados mediante Chi Cuadrado (significación estadística  $p>0.05$ ).

- Se observa un aumento estadísticamente significativo en el número de estudios publicados por parte de la industria farmacéutica tanto en fase adyuvante ( $p=0,000112$ ) como en enfermedad metastásica ( $p<0,00001$ ). Existe una escasa representación de los estudios en neoadyuvancia en las fechas evaluadas.

#### F) FASE DE ESTUDIO DECLARADA POR LOS AUTORES SEGÚN TIPO DE FINANCIACIÓN

Se comparan las fases de los estudios evaluados (según la declaración de los propios autores) según el tipo de financiación:

	FINANCIACIÓN PÚBLICA N(%)	FINANCIACIÓN PRIVADA N(%)	P
<b>FASE II</b>	21 (4%)	48 (10%)	<b>0,0008</b>
<b>FASE III</b>	71 (15%)	111 (24%)	<b>0,0001</b>
<b>NO CLASIFICADO POR AUTORES</b>	142 (30%)	78 (17%)	<b>&lt;0,0001</b>

TABLA 14. Comparación entre el tipo de financiación y fase de estudio declarada por los autores en los ensayos clínicos evaluados. Comparación de resultados mediante Chi Cuadrado (significación estadística  $p>0.05$ ).

Se obtienen los siguientes resultados:

A nivel global, existe un mayor número de ensayos clínicos desarrollados con financiación privada, tanto fase II ( $p=0,0008$ ) como fase III ( $p<0,0001$ )

- Se obtienen un mayor número de ensayos clínicos los cuales no cuentan con declaración de la fase según los autores del mismo en la publicación en aquellos dirigidos por la academia ( $p<0,0001$ ).

#### G) NÚMERO DE CENTROS Y PAÍSES PARTICIPANTES EN LOS ESTUDIOS SEGÚN FINANCIACIÓN

A continuación se comparan los estudios evaluados según el número de centros y países participantes:

	FINANCIACIÓN PÚBLICA N(%)	FINANCIACIÓN PRIVADA N(%)	P
<b>ESTUDIO UNICÉNTRICO</b>	34 (7%)	18 (4%)	<b>0,007</b>
<b>ESTUDIO MULTICÉNTRICO</b>	191 (40%)	228 (48%)	
<b>ESTUDIO NACIONAL</b>	183 (39%)	122 (26%)	<b>0,0001</b>
<b>ESTUDIO INTERNACIONAL</b>	42 (9%)	124 (26%)	

TABLA 15. Distribución de estudios según financiación y número de centros/países participantes. Comparación de resultados mediante Chi Cuadrado (significación estadística  $p>0.05$ ).

Se obtienen resultados estadísticamente significativos a favor tanto de un mayor número de estudios unicéntricos llevados a cabo por la academia como de un mayor número de estudios multicéntricos desarrollados por la industria farmacéutica ( $p<0,007$ ).

A su vez se obtienen resultados significativos a favor de la academia en el número de estudios nacionales, siendo también significativo el mayor número de estudios internacionales patrocinados por la industria farmacéutica ( $p<0,0001$ ).

#### H) DECLARACIÓN DE TIPO DE ANÁLISIS SEGÚN FINANCIACIÓN

Se evalúa cuántos de los estudios declaran un análisis por “intención de tratar” según tipo de financiación.

	FINANCIACIÓN PÚBLICA N(%)	FINANCIACIÓN PRIVADA N(%)	P
<b>INTENCIÓN DE TRATAR DECLARADA</b>	86 (18%)	163 (35%)	<b>0,0001</b>
<b>INTENCIÓN DE TRATAR NO DECLARADA</b>	140 (30%)	83 (18%)	

TABLA 16. Declaración del tipo de análisis realizado según financiación. Comparación de resultados mediante Chi Cuadrado (significación estadística  $p > 0.05$ ).

Existe una mayor declaración del tipo de análisis de datos realizado en aquellos estudios desarrollados por parte de la industria farmacéutica.

#### I) PUBLICACIONES DE GRUPOS DE TRABAJO

Se clasifican como grupos de trabajo todos los estudios que en su publicación se describen como tal. Se debe destacar que este apartado están incluidas diferentes opciones:

- Grupos Cooperativos consolidados.
- Grupos de trabajo propios de un país/ciudad concreta.
- Grupos de trabajo creados con el objetivo de estudio de un fármaco concreto.
- Grupos de trabajo pertenecientes a una fundación de investigación.

##### Relación de publicaciones por grupos de trabajo y tipo de financiación.

Se observa la siguiente distribución en la participación de los grupos cooperativos en los estudios aleatorizados evaluados.

TIPO DE FINANCIACIÓN	GRUPO DE TRABAJO N(%)	NO GRUPO DE TRABAJO N(%)
<b>PÚBLICA DECLARADA</b>	38 (14.9%)	81 (37.5%)
<b>PRIVADA DECLARADA</b>	149 (58.4%)	80 (37%)
<b>APARENTEMENTE PÚBLICA</b>	57 (22.4%)	49 (22.7%)
<b>APARENTEMENTE PRIVADA</b>	11 (4.3%)	6 (2.8%)

TABLA 17. Distribución de estudios aleatorizados según su pertenencia o no a grupo de trabajo comparado con tipo de financiación. Comparación de resultados mediante Chi Cuadrado (significación estadística  $p>0.05$ ).

a. Distribución durante la primera década de los grupos de trabajo y tipo de financiación de dichos estudios:

Se obtienen un total de 81 ensayos clínicos publicados presentados como grupo de trabajo, de los cuales 62 son patrocinados por financiación pública (38 de ellos declarada, los 24 restantes aparentemente pública) y 19 patrocinados por entidades privadas (16 de ellos declarada, los 3 restantes aparentemente privadas)

b. Distribución durante la segunda década de los grupos de trabajo y tipo de financiación de dichos estudios:

Se obtienen un total de 136 ensayos clínicos publicados presentados como grupo de trabajo de los cuales 69 fueron patrocinados por financiación pública (43 de ellos declarada, los 25 restantes aparentemente pública) y 67 por entidades privadas (64 de ellos declarada, los 3 restantes aparentemente privadas).

J) OBJETIVOS PRIMARIOS ELEGIDOS POR LOS AUTORES EN LOS ESTUDIOS EVALUADOS

El objetivo primario seleccionado con mayor frecuencia es tasa de respuesta global (35,4%).

El objetivo de SG seleccionado como objetivo principal únicamente se obtiene en un 7,2% de los estudios evaluados .

Los objetivos de SLE (incluyendo DSLE) y SLe (incluyendo SLR y SLP) aparecen como objetivo principal en un 18,6 y 17,2% respectivamente.

#### K) CLASIFICACIÓN DE ESTUDIOS POR OBJETIVO PRIMARIO Y FASE SEGÚN AUTORES

Podemos observar como el objetivo principal seleccionado por los autores depende de la fase del estudio en la que nos encontramos. De este modo, únicamente en ensayos clínicos fase III y no clasificados observamos la SG como objetivo primario.

Estudios de supervivencia libre de enfermedad /progresión/evento se obtienen tanto en ensayos fase II como fase III y no clasificados, la TRG es el elegido en similar proporción en fase II, fase III y también en los no clasificados.

	Fase II  N	Fase II/III  N	Fase III  N	NO CLASIFICADO  N
<b>SUPERVIVENCIA GLOBAL</b>	0	0	14	20
<b>SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD</b>	0	0	30	57
<b>SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD A DISTANCIA</b>	0	0	1	
<b>SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN</b>	9	0	25	4
<b>SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO</b>	1	0	7	16
<b>SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA</b>	1	0	7	22
<b>TIEMPO A LA PROGRESIÓN</b>	5	0	37	10
<b>TASA DE RESPUESTA GLOBAL</b>	45	2	43	77
<b>RESPUESTA COMPLETA</b>				

<b>PATOLOGICA</b>	4	0	15	10
<b>RESPUESTA CLINICA</b>	2	0	2	1
<b>RECURRENCIA CONTRALATERAL</b>	0	0	0	2
<b>TOXICIDAD</b>	2	0	1	0

TABLA 18. Correlación entre fase del estudio según los autores y objetivo principal seleccionado.

Tres de los estudios seleccionados cuentan con toxicidad como objetivo principal, pero se decide incluirlos en la evaluación por contar con otros objetivos de eficacia aceptados por las agencias reguladoras para la aprobación farmacológica entre su análisis.

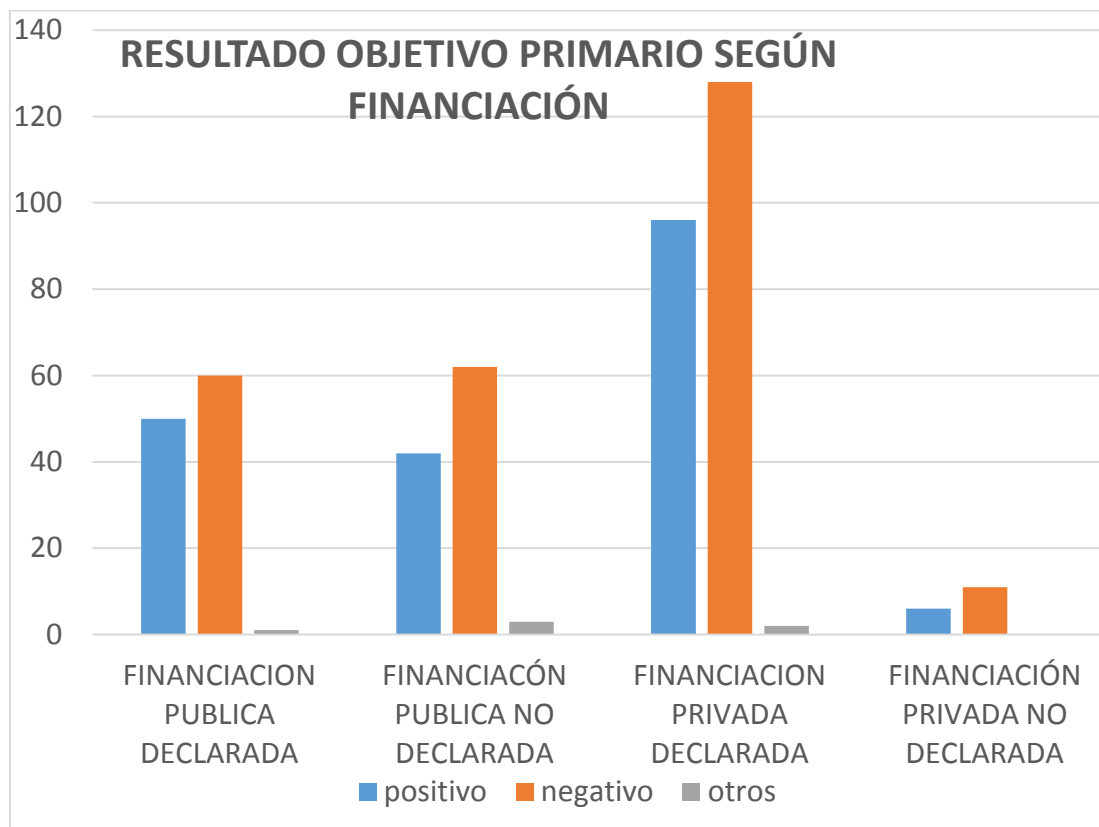
#### L) RESULTADOS DEL OBJETIVO PRIMARIO DEL ESTUDIO SEGÚN TIPO DE FINANCIACIÓN

Se comparan los datos obtenidos en los ensayos clínicos evaluados según financiación y resultado del objetivo primario. Se considera un estudio positivo cuando el objetivo principal cumple con la hipótesis de trabajo y los criterios estadísticos planeados en el protocolo del estudio en su planificación inicial, independientemente de la conclusión de los autores.

	<b>RESULTADO POSITIVO N(%)</b>	<b>RESULTADO NEGATIVO N(%)</b>	<b>P</b>
<b>F. PÚBLICA</b>	91 (19%)	131 (28%)	0,88
<b>F. PRIVADA</b>	100 (21%)	140 (30%)	

TABLA 19. Resultados de los objetivos principales en los estudios evaluados según tipo de financiación. Comparación de resultados mediante Chi Cuadrado (significación estadística  $p>0.05$ ).





GRÁFICA 7. Representación de los resultados de los objetivos principales en los estudios evaluados según tipo de financiación (desglosada en 4 grupos).

Se obtienen un total de 191 estudios con resultado positivo del objetivo primario del estudio, frente a 271 con resultado negativo. El resto de estudios no fue posible evaluarlo por cierre precoz del mismo o evaluación final únicamente en el resumen publicado y no contar con datos adecuados para su evaluación (representada como “otros” en la gráfica previa).

#### M) TAMAÑO MUESTRAL DE LOS ESTUDIOS SEGÚN EL TIPO DE FINANCIACIÓN

Como podemos observar en las gráficas existe una media de tamaño muestral similar entre financiación pública y privada, con un llamativo menor número de pacientes incluidos en aquellos estudios sin financiación claramente declarada en la publicación.

Tras evaluar el tamaño muestral según el estadio de la enfermedad (adyuvancia/metastásico) obtenemos los siguientes resultados (media aritmética)

	F. PÚBLICA DECLARADA N	F. PRIVADA DECLARADA N	A. FINANCIACION PUBLICA N	A. FINANCIACION PRIVADA N
<b>TAMAÑO MUESTRAL MEDIO</b>	756	700	392	311
<b>ADYUVANCIA</b>	982	1.690	748	977
<b>ENF. METASTASICA</b>	304	322	185	168

TABLA 20. Tamaño muestral medio de los estudios evaluados según estadio de la enfermedad y tipo de financiación (desglosada en 4 grupos)

**N) TAMAÑO MUESTRAL SEGÚN FINANCIACIÓN, GRUPO DE TRABAJO Y ESTADIO DE LA ENFERMEDAD**

Tras evaluar la media de inclusión de pacientes según la financiación o el desarrollo desde un grupo de trabajo, observamos un mayor tamaño muestral en aquellos ensayos dirigidos por grupos de trabajo.

MEDIA DE PACIENTES INCLUIDOS	F. PUBLICA DECLARADA	F. PRIVADA DECLARADA	F. A. PUBLICA	F. A. PRIVADA
<b>GRUPO DE TRABAJO</b>				
<b>- sí</b>	973	1.027	508	483
<b>- no</b>	304	527	292	217

TABLA 21. Número medio de pacientes incluido en los estudios analizados según financiación y pertenencia o no a grupo de trabajo.

A continuación se muestran las medias de tamaño muestral según financiación (desglosada en los 4 subgrupos) y asociación o no con un grupo de trabajo, pudiendo observarse como en aquellos casos en los que participa un grupo cooperativo, independientemente de la financiación, el número de pacientes incluidos es mayor (tanto para enfermedad adyuvante como metastásica).

	GRUPO DE TRABAJO	F. PUBLICA	F. A. PUBLICA	F. PRIVADA	F. A. PRIVADA
<b>ADYUVANCIA</b>	SI	1.357	843	1.778	857
	NO	379	614	1.570	1.217
<b>ENF. METASTASICA</b>	SI	353	207	322	296
	NO	155	169	321	117

TABLA 22. Número medio de pacientes incluido en los estudios analizados según financiación, pertenencia o no a grupo de trabajo y estadio de la enfermedad. Se descartan los estudios en neoadyuvancia para este cálculo dada la escasa muestra que representan debido a los años evaluados.

## **5 DISCUSIÓN**

Las nuevas tecnologías y la evolución científica en los últimos 20 años han permitido una franca mejoría en la calidad de la investigación oncológica, permitiendo una mejor comunicación y colaboración entre diferentes centros de investigación. La investigación en oncología ha presentado una evolución en las dos últimas décadas, incrementándose el número de ensayos clínicos aleatorizados, aumentando significativamente el patrocinio de la industria farmacéutica en dicha investigación.

Como posible sesgo de este estudio se debe destacar el hecho de que la evaluación de criterios y selección de artículos se llevan a cabo por una sola persona. A su vez se analizan los artículos originales a partir de las publicaciones completas de 460 ensayos clínicos, aunque en 12 estudios, por su antigüedad no se pudo obtener el artículo completo, habiendo sido analizados con los datos obtenidos del resumen de dicha publicación en PUBMED.

### **5.1 EVOLUCIÓN DE LA FINANCIACIÓN EN LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA DURANTE LAS ÚLTIMAS DÉCADAS**

Como podemos observar en los datos presentados, observamos una mayor implicación de la industria farmacéutica en la promoción de ensayos clínicos en cáncer de mama en la última década, obteniendo un incremento estadísticamente significativo y pasando de este modo, a ser la primera potencia en investigación clínica en esta patología. La tendencia en ensayos patrocinados por la industria es creciente en todo el periodo analizado, mientras que la de los ensayos promovidos por la academia permanece estable. Este fuerte interés en tratamiento antitumoral, combinado con la intención de comercializar nuevos fármacos ha llevado a la industria farmacéutica a un aumento progresivo de su implicación en este campo. El aumento del patrocinio farmacéutico en investigación clínica también ha sido descrito en otros campos de la investigación médica [13-14].

Varios autores han realizado previamente estudios sobre la evolución de la implicación de la industria farmacéutica en el ámbito oncológico con resultados

similares. Kaitin et al [14] evalúan los fármacos aprobados por la FDA entre 1981 y 1990 en Estados Unidos, obteniendo un total de 196 nuevos fármacos, de los cuales el 92% pertenecían a la industria farmacéutica, observando un 46% de aumento respecto a la década previa.

Moses et al evalúa los datos públicos en EEUU sobre los fármacos, patentes y publicaciones farmacológicas desde 1994 hasta 2012 [41]. Como resultados obtienen un crecimiento anual en el coste de la investigación del 6% desde 1994 a 2000, y un 0.8% por año de 2004 a 2012. Se observa cómo la industria farmacéutica reduce su investigación básica, ampliando los ensayos clínicos en fase tardía, en particular en tratamientos oncológicos y de enfermedades raras. Al igual que en los datos de esta tesis, se objetiva una mayor implicación de la industria farmacéutica en ensayos clínicos más avanzados (fase III). Refieren a su vez una reducción de la financiación pública del 57% en 2004 al 44% en 2011. Como principales vías de financiación destacan en dicho estudio: subvenciones públicas de fundaciones y donaciones, dinero público del gobierno y del Instituto Nacional de Salud frente a la industria privada donde prioriza la industria farmacéutica, biotecnológicas y empresas de dispositivos médicos como principales financieras [16].

En 2007, Pepercorn et al [42] publicaron un estudio observacional basado en la evaluación de la subvención de la industria farmacéutica frente a la pública en 3 años elegidos al azar (1993, 1998, 2003) en los ensayos publicados en MEDLINE sobre cáncer de mama en 10 revistas seleccionadas por los autores: Ann Oncol, J Clin Oncol, Breast Cancer Res Treat, Cancer, Eur J Cancer, BR J Cancer, J Natl Cancer Inst, Lancet, JAMA, N Engl J Med, obteniendo un total de 140 publicaciones (63 de ellas son estudios randomizados). Se objetivó la siguiente distribución en dichos años: el 44% de estudios fueron financiados por la industria farmacéutica en 1993, el 38% en 1998 y el 58% en 2003, objetivando de este modo (a pesar de tratarse únicamente de 3 años evaluados) una tendencia al aumento de la intervención de la empresa farmacéutica en la investigación, concordante con los datos presentados en esta tesis. No encontraron, al igual que en los presentes resultados, diferencias significativas en los estudios con resultados positivos y tipo de financiación (78% vs 66%). Los

autores obtienen a su vez una relación entre el tamaño muestral y tipo de financiación en los 3 años evaluados, en contra de los resultados de esta tesis donde no se observa diferencia, aunque sí una relación con el estado de enfermedad evaluado.

Otros campos de la medicina están sufriendo la misma evolución en el patrocinio de la investigación. Dorman et al [43] evaluaron los estudios aleatorizados publicados en la Cochrane durante 1955 y 1995 dirigidos a la investigación sobre accidentes cerebrovasculares, obteniendo similares resultados a los observados en el campo oncológico. Evalúan un total de 154 ensayos clínicos, observando que, desde los años 50 donde la industria farmacéutica no formaba parte de la investigación en este campo, ha evolucionado hasta encargarse del 54% del patrocinio de los mismos en los años 90. Al igual que en mi análisis de datos, los autores destacan la dificultad en determinadas ocasiones para la confirmación del patrocinio privado por no estar declarado en las publicaciones de dichos estudios, hipotetizando como posible causa el evitar los sesgos asociados a los intereses comerciales de las empresas privadas implicadas en la investigación.

Como se comenta previamente no todos los ensayos clínicos publican su patrocinio. En los resultados del presente análisis desglosa el tipo de financiación pública y privada en 4 subgrupos: FINANCIACIÓN PÚBLICA DECLARADA, FINANCIACIÓN APARENTEMENTE PÚBLICA Y FINANCIACIÓN APARENTEMENTE PRIVADA, los cuales pretenden representar las diferentes situaciones encontradas. Otros autores han descrito previamente este mismo problema. El Comité de Editores de Revistas Médicas (Grupo Vancouver) indica la necesidad de especificar el origen del patrocinador en la investigación, siendo necesario tener en cuenta la influencia del soporte económico en la investigación y declaración de los posibles conflictos de intereses asociados [17-19]. De este modo, es un requisito indispensable para el registro de los ensayos clínicos en la actualidad en bases de datos de acceso público como Clinicaltrials.gov, hecho fundamental para que en la clínica sean conocidos los estudios en marcha y juzgados adecuadamente los resultados.

Podemos observar como los datos publicados son acordes con los obtenidos en este proyecto, obteniendo una menor participación de la investigación pública durante las 2 últimas décadas, pasando del 43,8% en 1990 al 21,4% en el año

2010, mientras que se eleva significativamente la presencia del patrocinio de la industria farmacéutica en la investigación clínica oncológica, pasando del 25% en 1990 al 71,4% en 2010. De todos ellos, el 26% de los estudios no publicaron su tipo de financiación.

En los datos obtenidos en esta revisión de la evolución de la financiación entre la academia y la industria se obtienen durante la última década de los años 90, 81 ensayos clínicos aleatorizados procedentes de grupos de trabajo, elevándose a 136 los presentados en la primera década del nuevo siglo. Podemos observar, de este modo que el 46% de las publicaciones se deben a grupos de trabajo.

No debemos olvidar que grandes cambios de la práctica clínica durante estas dos últimas décadas se han producido a la intensa labor de los Grupos Cooperativos [44]. Nuestro país se encuentra el 7º en rango de publicaciones, de las cuales el 54% pertenecen al grupo cooperativo GEICAM, el 18,18% estudios multicéntricos y el 27,27% estudios unicéntricos. Teniendo en cuenta la fecha de creación de este grupo cooperativo y los años evaluados debemos destacar su intensa labor en la investigación así como el compromiso en la publicación de los resultados obtenidos.

El compromiso de un centro sanitario a la investigación implica contar con un soporte de personal adecuado para asegurar una buena práctica clínica. Un soporte de enfermería certificado para la investigación, una secretaría adecuada para la gestión de datos de forma exhaustiva, un control de las fechas indicadas para la administración del tratamiento a estudio y la realización de pruebas complementarias. Todo esto, asociado a la mayor complejidad de un paciente en ensayo clínico implica un incremento en el costo y en tiempo total dedicado de los profesionales al estudio clínico. La NCI estima un gasto por paciente de 3.000 dólares para cubrir estos requisitos. Estos gastos asociado al hecho de que la investigación pública no tiene como objetivo el enriquecimiento de los investigadores sino el progreso en los conocimientos y tratamiento del cáncer, exige un mayor compromiso personal del investigador principal para realizar dicha labor. El beneficio económico derivado de la participación en ensayos clínicos académicos no siempre justifica el esfuerzo dedicado, pero existen otras gratificaciones que compensan dicho esfuerzo. La participación en ensayos

clínicos permite un mayor conocimiento sobre el tratamiento actual, posibles terapias futuras, tratamientos experimentales y desarrollar experiencia clínica con los mismos. A su vez abre a oportunidad de participar en reuniones nacionales e internacionales en oncología, incrementa las posibilidades de publicaciones científicas y amplía el abanico de opciones terapéuticas que ofrecer a los pacientes [45].

Muchos líderes en la oncología describen su participación en ensayos clínicos como una de las mayores satisfacciones de su carrera, por tener la oportunidad de formar parte del desarrollo científico, ofreciendo a las pacientes la opción de beneficiarse de nuevos fármacos, pudiendo ofrecer en su propio centro tratamientos de calidad sin tener que derivarlos a otros hospitales.

Es importante recalcar que un gran número de hipótesis científicas relevantes para la práctica clínica no se investigan por la ausencia de interés comercial en las mismas. Los grupos cooperativos tienen entre sus objetivos el desarrollo de “estudios estratégicos”, planeando estudios que se realizan tras la comercialización de un determinado fármaco, y que aportan información fundamental con respecto a la mejor opción terapéutica para un escenario determinada. Estos estudios, debido a su bajo interés comercial, rara vez son emprendidos por los propietarios de los fármacos. Por otra parte, La propiedad intelectual de los resultados de los estudios pertenece al promotor de los mismos; si dicho promotor es un investigador académico o grupo cooperativo está garantizado la imparcialidad de los resultados obtenidos, así como de la difusión de los mismos entre la comunidad científica, hecho que no siempre ocurre cuando el promotor depende de la industria farmacéutica.

Los Grupos Cooperativos cuentan a su vez con la implicación de un variado número de centros e investigadores de todo el país, hecho que favorece la riqueza de los datos y promueve la excelencia del propio país, incrementando la oferta terapéutica y acercando a los pacientes la posibilidad de participar en la investigación.



## **5.2 CONSECUENCIAS ASOCIADAS A LA MAYOR IMPLICACIÓN DE LA INDUSTRIA FARMACÉUTICA EN LA INVESTIGACIÓN**

Muchos autores han expresado su preocupación ante la creciente implicación de la industria en la investigación clínica, debido tanto a la selección de fármacos a estudio, propuesta de protocolo, procedimientos realizados y la publicación de los resultados. Algunos de sus comentarios nos ayudan a reflexionar sobre los pros y contras del incremento de investigación por parte de la industria: “No hay nada malo en la investigación de la industria, pero no es suficiente”, “Por sí sola la industria no nos habría llevado hasta donde estamos hoy...” “Podríamos encontrarnos enormes limitaciones dejando a la industria como guardián” [26, 39].

Es importante reflexionar sobre las consecuencias secundarias de una mayor implicación de la industria farmacéutica en la investigación, así como la publicación y fiabilidad de dichos resultados. Aunque las consecuencias de dicho patrocinio no está bien estudiado, debemos reflexionar sobre el principal objetivo que mueve a una empresa farmacéutica, que como se ha comentado previamente, es la posibilidad de obtener nuevos productos terapéuticos que comercializar, y rentabilizar de un modo económico dicha investigación. Debemos tener en cuenta que hay muchas preguntas importantes sobre el tratamiento en cáncer de mama que van más allá de la identificación de nuevos fármacos activos antitumorales. Datos como el momento óptimo de uso, la secuencia terapéutica adecuada, la combinación farmacológica o la duración de las terapias oncológicas son dudas que en muchas ocasiones no están resueltas. Otros aspectos importantes, como la selección de subgrupos de pacientes que presentan mayor beneficio terapéutico o aquellos con mayor riesgo de presentar una toxicidad, son cuestiones fundamentales en la clínica, no siendo siempre objetivos primordiales de las empresas farmacéuticas. De este modo, el aumento de la investigación por parte de la industria puede mermar información sobre aspectos importantes en el cáncer de mama, no relacionados con la aprobación de una nueva molécula pero con importancia clínica, no obteniendo el mayor rendimiento de la terapia oncológica [46].

Podemos destacar las siguientes preocupaciones entre los investigadores debido a la mayor implicación de la industria farmacéutica en la investigación:

*-Resultados positivos en ensayos clínicos de la industria farmacéutica:* Se ha descrito una tendencia a obtener resultados positivos en aquellos estudios realizados por la industria farmacéutica. Las causas que llevan a una mayor posibilidad de éxito en estos ensayos clínicos pueden ser varias. La empresa farmacéutica debe realizar una adecuada selección de los fármacos a desarrollar, debiendo promocionar únicamente aquellos fármacos con claras posibilidades de éxito terapéutico, debido a que su objetivo final es la aprobación del mismo por las agencias reguladoras, permitiendo así la comercialización del fármaco, recuperar el capital económico invertido y la obtención de intereses. Por este motivo, la calidad del ensayo clínico y fiabilidad de los resultados en aquellos estudios realizados por la industria farmacéutica podrían ser cuestionados, violando de este modo el principio científico y ético de la incertidumbre [47].

Aunque la empresa farmacéutica, por supuesto no puede predecir los resultados que se obtendrán de cada investigación, sí pueden seleccionar un brazo control con el que comparar el fármaco a evaluar que les sea más favorable [48]. Así se ha objetivado un aumento del uso de placebo u observación en aquellos ensayos clínicos promovidos por la industria, así como el uso de brazo control de una terapia estándar con menores posibilidades de éxito, bien por no ser la vía de administración más indicada o una dosis inferior a la de mayor eficacia posible [21-23]. Un ejemplo de ello sería el estudio llevado a cabo para comparar la eficacia de varios antifúngicos: fluconazol y anfotericina B, donde se seleccionó la vía oral de esta última droga, siendo de una clara menor absorción, favoreciendo de este modo la posibilidad de éxito del fluconazol en los resultados [49].

En los resultados presentados en este estudio no existen diferencias significativas en cuanto a resultados de los estudios y financiación, aunque se debe recalcar el hecho de que se ha considerado un estudio positivo cuando cumple con los objetivos estadísticos planeados por los autores en el protocolo basal, independientemente de las conclusiones a las que hayan llegado los autores.

*-Definición de resultados como positivos:* para considerar un ensayo clínico como positivo debe haber demostrado el cumplimiento del objetivo previsto de inicio, con una adecuada significación estadística. Otro dato a tener en cuenta es la tendencia a considerar como positivos aquellos ensayos clínicos que, aun no demostrando diferencias estadísticas significativas [50], presentan una tendencia a favorecer al brazo en investigación. Por este motivo es fundamental un adecuado análisis de las publicaciones realizadas por parte del lector. Como se comenta previamente éste ha sido un objetivo fundamental a la hora de evaluar los datos en esta búsqueda, aceptando un estudio como positivo en caso de que el objetivo principal cumpla los criterios de significación estadística marcados por los autores en el plan inicial de dicho estudio. Aunque para ello es muy importante contar con todos los datos sobre los resultados del estudio, y ellos deben estar a disposición del lector, para que pueda juzgar el verdadero beneficio terapéutico del fármaco a estudio [51]. Algunos autores describen una mayor escasez de datos publicados y una menor claridad de los mismos en algunos estudios de la industria farmacéutica, describiendo de este modo estudios negativos como con tendencia a la positividad. Por otra parte, la industria farmacéutica realiza a su vez una publicación de sus resultados en los medios públicos nacionales e internacionales [52], de tal modo que la población pueda conocer dichos fármacos y sus resultados principales, conllevando en algunos casos la magnificación de los datos positivos obtenidos e informando parcialmente a un grupo poblacional, en la mayoría de los casos no capacitados para comprenderlos totalmente, pero sí capaces de demandar su uso.

*-Difusión de resultados obtenidos:* El sesgo de publicación puede deberse a varias causas: la no publicación de resultados, la publicación incompleta de los mismos o la presentación de los resultados enmarcando fundamentalmente los que obtienen resultados positivos. Una menor publicación de aquellos resultados negativos obtenidos por la industria farmacéutica ha sido demostrada en varias ocasiones [53]. La no difusión de estudios con resultados negativos crea un importante sesgo, debido a que el hecho de no demostrar eficacia de un determinado fármaco no conlleva una falta de interés de dichos resultados [54]. Es cierto que aquel fármaco que obtiene resultados negativos no proporciona un beneficio económico para la empresa farmacéutica que perseguía su desarrollo,

pero sí puede ir asociado con importantes datos médicos que podrían aumentar los conocimientos sobre una determinada patología o sus posibilidades terapéuticas [55]. El concepto de medicina basada en la evidencia incluye una publicación de los datos obtenidos de alta calidad. Cuando dichos resultados son divulgados, se reportan con mayor frecuencia o rapidez según sean positivos o negativos se está incurriendo en un sesgo de publicación, el cual favorece fundamentalmente a los ensayos con resultados favorables, pudiendo conllevar el mayor uso de fármacos más novedosos, más caros, así como a la toma de decisiones erróneas por parte de los investigadores [56].

Rising et al [56] evalúan los estudios de eficacia aprobados por la FDA desde 2001 a 2002, así como todas aquellas publicaciones relacionadas con dichas moléculas. Recogen de cada fármaco el estado de publicación, objetivo primario reportado, significación estadística así como las conclusiones del mismo. Obtuvieron un total de 164 fármacos, de los cuales únicamente el 78% fueron publicados, fundamentalmente aquellos con objetivo principal favorable y uso de fármaco activo en la rama control. De las publicaciones realizadas, el 70% obtenían resultados favorecedores para el fármaco en investigación, resultados neutrales en un 7% y negativos en un 4%, un 20% no muestra unos resultados clasificables. De aquellos estudios publicados un 9% modificaron los datos de la publicación tras ser aprobados por la FDA, a favor del fármaco en estudio. El 22% de los fármacos aprobados no llegan a publicar los resultados (al menos en los 5 años siguientes a la aprobación por la agencia reguladora). De este modo, los autores concluyen la existencia de fármacos aprobados sin la publicación de resultados, así como la modificación de la publicación frente a lo presentados por la FDA. Por ello, los profesionales sanitarios contarían con información incompleta y posibles sesgos a la hora de evaluar el fármaco [56]. Resultados similares han sido evaluados por otros autores, observando un porcentaje llamativo de fármacos aprobados por las agencias reguladoras, que o bien no han publicado los resultados o se ha realizado de forma incompleta, hecho que impide al profesional la toma adecuada de decisiones en la clínica y el conocimiento suficiente del fármaco pautado, poniendo en peligro a los pacientes bien por toxicidad, interacciones farmacológicas o un uso indebido de dicho

fármaco [26, 30-31]. Este apartado no es posible compararlo con los resultados de esta tesis, ya que únicamente se evalúan los estudios publicados.

*-Demora en la presentación de resultados de estudios negativos.* La publicación de ensayos clínicos con resultados negativos a menudo no favorece a la industria farmacéutica, por ese motivo se ha descrito una menor publicación de los estudios en estos casos, lo cual se asocia con un sesgo importante para la práctica clínica. Sañe et al evalúan el tiempo transcurrido desde la obtención hasta la publicación de los resultados obtenidos según se trate de resultados positivos o negativos para la rama de investigación en su centro hospitalario entre 1997 y 2004 (independientemente del patrocinio de dichos estudios). De los 785 ensayos aprobados por el Comité de Ética y llevados a la práctica clínica, el 89% pertenecían a patrocinio privado, siendo el ámbito oncológico el más representado. Sólo el 27,4% se encontraban registrados en Clinicaltrials.gov, y únicamente 380 fueron publicados en revistas científicas, 425 se presentaron a congresos médicos. Fueron publicados el 84,9% de los estudios cuyo objetivo principal fue positivo y únicamente el 68% de los resultados negativos. La media de tiempo hasta su publicación fue de 1.081 días (2,09 años en caso de resultados positivos y 3,21 años para estudios negativos), a su vez observaron un menor periodo hasta la publicación en aquellos estudios de patrocinio público.

Otros autores critican el hecho de que existe una mayor presentación únicamente a congresos de los estudios de financiación privada en vez de realizar publicación en revista científica, pero una menor revisión externa de los resultados obtenidos, pudiendo ser un sesgo añadido [28].

Editores de revistas de alto impacto (Annals of Internal Medicine, Journal of the American Medical Association, New England Journal of Medicine, Canadian Medical Association Journal, Ugeskrift for Laeger, The Lancet, MEDLINE/Index Medicus, New Zealand Medical Journal, Norwegian Medical Association, Nederlands Tijdschrift voor geneeskunde, Medical Journal of Australia, Western Journal of Medicine) publicaron en 2001 una editorial sobre los estudios aleatorizados publicados en dichas revistas, mostrando su preocupación sobre el hecho de que la objetividad de los ensayos se viera amenazada por el marco intelectual en el que se proponían dichos estudios, por los criterios de inclusión y por la comunicación o no de los resultados. Comentan su preocupación ante la

disminución en número de estudios promovidos por la academia, sin ánimo de lucro, con datos de alta calidad, y tras haber sido protagonistas indiscutibles de la aprobación de nuevos fármacos, asociando el aumento de la presión económica con dicho descenso. Dado que en la actualidad no se trata de comprobar hipótesis científicas sino de conseguir la aprobación de un fármaco, el número de pacientes incluidos en los estudios es mayor, y de este modo también el coste del desarrollo también se eleva [57]. Por este hecho y con el objetivo de disminuir el costo del ensayo clínico, las empresas farmacéuticas han descubierto un modo de aportar fiabilidad a los resultados con una disminución del coste, mediante la contratación de CRO. En este sentido las CROs y los centros académicos competirían por la oportunidad decidir qué pacientes se deben incluir pacientes en ensayos clínicos, y de este modo contar con mayor potestad para decidir las condiciones del estudio, no siempre beneficiosos para la academia), minimizando así la participación de centros públicos en la creación de protocolos. Estos editores expresan su actitud en contra de contratos que nieguen al investigador la posibilidad de evaluar los datos de forma independiente, o a realizar publicaciones en contra del promotor, ya que se exponen a ser tergiversados, y destacando que un manuscrito presentado para su publicación es propiedad de los autores, no del promotor, aunque éste pueda revisar y opinar sobre dicho documento. Por otra parte, valoran la comunicación de conflicto de intereses, dando la misma mayor fiabilidad de los resultados publicados.

A lo largo de la historia han sido descritos varios casos de errores en la investigación, tanto por la no publicación de los resultados como por hacerlo de forma incompleta [58]. Así se ha reportado el caso de antidepresivos, en el cual se publican datos “por protocolo” en vez de por “intención de tratar”, de tal modo que se omiten datos acerca de toxicidades importantes como eventos suicidas, labilidad emocional, fracaso terapéutico o abandono, siendo minimizados y creando un peligro para aquellos pacientes tratados con estos fármacos, no por falta eficacia terapéutica pero sí por desconocimiento de importantes efectos secundarios a vigilar [59-60]. En el caso de rofecoxib (inhibidor de COX-2), del cual se objetivaron alrededor de 100.000 infartos de miocardio con 10.000 fallecimientos asociados tras modificar los resultados y

falta de información en los ensayos pivotaes [34-35]. Esto podría haberse evitado, ya que existen fármacos con la misma indicación y menos efectos secundarios asociados [36-37]. Hechos similares ocurrieron con Celecoxib, fármaco de la misma familia [61]. Estos son varios ejemplos de la falta de transparencia de las empresas farmacéuticas en algunas ocasiones, ocultando información fundamental, que en último término podrían llevar a un uso erróneo de la medicación y un detrimento para el paciente [62].

*-Calidad de ensayos clínicos promovidos por la industria:* Otros autores acusan a la industria farmacéutica del desarrollo de ensayos clínicos de peor calidad, con unas variables de estudio y objetivos principales más fáciles de obtener y menos robustas, hecho que favorecería la posibilidad de obtener resultados positivos. Se ha descrito una sobreestimación del beneficio terapéutico de hasta un 34% según algunos autores en aquellos estudios dirigidos por las empresas farmacéuticas [47]. Djulbergovic et al [23] evaluaron los ensayos clínicos publicados en Cochrane sobre fármacos dirigidos al tratamiento del Mieloma Múltiple durante 1998 a 1999, obteniendo 136 estudios, de los cuales el 27% se financiaron por la industria. Evaluaron la calidad de los datos presentados en las publicaciones de dichos ensayos según la escala de Jadad, la cual evalúa de 0 a 5 las características del estudio: si es aleatorizado, doble ciego, descritas pérdidas y retiradas del estudio, si existe una adecuada explicación del método empleado para la aleatorización, si cumple unas adecuadas reglas de enmascaramiento [63]). Aunque no observaron diferencias significativas según el tipo de financiación sí se objetivó que aquellos estudios con peor calidad presentaban (menos de 3 puntos en la escala), con una diferencia estadísticamente significativa ( $p= 0.004$ ) un mayor número de resultados positivos.

### **5.3 COLABORACIÓN ACADEMIA-INDUSTRIA**

En los datos obtenidos en esta tesis se puede observar como en la primera década del siglo XXI existe un incremento llamativo en la colaboración entre la industria farmacéutica y la investigación clínica. La evolución en la investigación, el encarecimiento del proceso de desarrollo, puesta en marcha y control de los ensayos clínicos, asociado a una disminución significativa de subvenciones públicas, han llevado a la necesidad de buscar colaboración con empresas farmacéuticas para llevar a cabo el estudio de nuevas drogas en oncología. Esta colaboración aporta la posibilidad de crear protocolos de ensayos basados en la experiencia clínica y conocimientos oncológicos de los especialistas en este campo, ofreciendo a las pacientes la oportunidad de estudios en investigación con nuevas moléculas prometedoras.

Otro motivo que conlleva una disminución en la investigación puramente académica es la aparición de nuevas entidades reguladoras de la investigación, como las CRO (Contract Research Organization) y las SMO (Site Management Organization), que conllevan un encarecimiento en el desarrollo de un ensayo clínico. Se trata de empresas encargadas de ofrecer servicios relacionados con la organización de la investigación por contrato, bien a una empresa farmacéutica o a un grupo académico de investigación. Entre sus responsabilidades se encuentran: creación de contrato, presentación al Comité de Ética, adecuada regulación del consentimiento informado, reclutamiento y seguimiento del paciente, información de la aparición de efectos adversos, asegurar un adecuado seguimiento del protocolo.

Pero un importante problema al que nos enfrentamos es el hecho de que, debido a que la investigación patrocinada por la industria farmacéutica tiene por su parte como principal objetivo principalmente un enriquecimiento económico, únicamente aquellos estudios con probable beneficio monetario por la aprobación del fármaco son aceptados y financiados por las farmacéuticas.

Podemos ver en los resultados obtenidos como a lo largo de estos 21 años evaluados, la financiación de los grupos cooperativos sufre una clara evolución, disminuyendo el número de estudios con subvención pública y aumentando la



frecuencia de colaboración entre grupos cooperativos e industria farmacéutica, pasando de un 23% de colaboración en los años 90 a un 49% en los primeros años de siglo.

Esta alianza permite aunar los conocimientos de los profesionales sanitarios en el campo de la oncología, aportando centros de alta calidad, experiencia en la realización de ensayos clínicos y contando con las hipótesis de los principales líderes de opinión de dichos grupos cooperativos con los medios técnicos y avances de la industria. A su vez ofrece a la industria una fiabilidad de los resultados obtenidos, gracias al apoyo de los grupos cooperativos.

La realización de estudios de investigación mediante la colaboración entre academia e industria no es una tarea fácil. La empresa farmacéutica tiene como objetivo fundamental el enriquecimiento económico, la obtención de beneficios a partir de los resultados obtenidos, por ese motivo a la hora de plantear un posible ensayo clínico la empresa farmacéutica debe intentar asegurar los menores riesgos de fallo, así las menores pérdidas económicas posibles.

En condiciones ideales, un Grupo Cooperativo formula una hipótesis con intención de resolver un problema de la clínica diaria, planteándose sobre ella un ensayo clínico. Pero a medida son necesarios abogados y gerentes para llegar a un acuerdo en dicha colaboración. Es necesaria una adecuada planificación inicial y una flexibilidad en la evolución por ambas partes para permitir cumplir con éxito los objetivos de los estudios y obtener resultados favorecedores para ambas partes [64].

Por otra parte, es necesario a la hora de establecer una colaboración entre academia e industria, quien es el custodio de los resultados obtenidos, la potestad para su difusión y el momento de realizarlo. Este aspecto a menudo es controvertido, siendo un punto clave para el acuerdo o desacuerdo entre la academia y la industria. Mello et al evaluaron los pactos de publicación de resultados en los ensayos clínicos con colaboración entre academia e industria en EEUU [65]. Para ello realizaron una encuesta a 122 instituciones públicas, obteniendo respuesta de 107 de ellas. Más del 85% de los encuestados no aprobarían que la revisión de los manuscritos y la decisión de publicarlos dependiera de la industria. Sobre la capacidad de la industria para realizar sus

propios análisis estadísticos el 24% lo permitían, el 47% se mostraron en desacuerdo y un 29% no tenían claro si debían permitirlo. En relación con la realización del manuscrito a publicar, un 50% permitió que lo realizara la industria, un 40% se negó y un 11% no estaban seguros de si debían permitirlo [46]. Por estos hechos es fundamental realizar una serie de normas o pactos sobre la propiedad de los resultados y la necesidad de asegurar la publicación de datos fiables no manipulados.

#### **5.4 CORRELACIÓN ENTRE FINANCIACIÓN Y FASE DE ESTUDIO ALEATORIZADO**

El objetivo inicial de este proyecto fue evaluar la evolución en la financiación de estudios fase III aleatorizados. Pero en ocasiones los ensayos clínicos no han sido catalogados por los autores y las diferencias entre estudios aleatorizados fase II y fase III a veces no están claramente establecidas en el texto. Por ese motivo, se decidió ampliar los criterios de selección a todos los estudios aleatorizados.

Si observamos los resultados obtenidos, un 39% fueron clasificados como estudio fase III por los autores, el 14% de los estudios como fase II y hasta un 47% no fueron catalogados en la publicación en ninguna fase. Si comparamos estos resultados con el tipo de financiación observamos únicamente un 15% de estudios fase III con financiación pública, 4% fase II y el 30% no clasificados. Por parte de la financiación privada un 24% fueron catalogados como fase III, un 10% fase II y un 17% sin catalogar.

El Real Decreto 561/1993 de 16 de abril define ensayo fase III del siguiente modo: "Los ensayos clínicos en Fase III tienen como objetivos fundamentales evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental intentando reproducir las condiciones de uso habituales y considerando las alternativas terapéuticas disponibles en la indicación estudiada. Se realizan en una muestra de pacientes más amplia que en la Fase II que sea representativa de la población general a la que iría destinada la intervención terapéutica. Los ensayos en Fase III deben ser preferentemente controlados y aleatorizados" [66]

El tamaño muestral que permite definir un ensayo clínico fase III no está claramente establecido, siendo en ocasiones difícil diferenciar entre ensayos fase II aleatorizados y controlados de ensayos fase III en virtud de su tamaño.

Para realizar el cálculo de pacientes a incluir en un ensayo fase II existen diferentes opciones [67]:

- "*Two stages*": se basa en analizar en un número de pacientes reducido la posibilidad de no alcanzar el objetivo, y a partir de éste se amplía la muestra [68].

- "*Single stage procedure*": establecer a priori 2 valores, un mínimo, por debajo del cual sería obligatorio parar la investigación y otro máximo que permitiría el paso a fase III [69].

- "*Optimal two stage designs*": auna las dos opciones previas. Determina un tamaño a priori basándose en un valor mínimo y un máximo. Establece 2 etapas con un análisis intermedio para evaluar si se alcanza la mínima eficacia posible [70].

Los ensayos clínicos fase II aleatorizados fueron propuestos por Simon en 1985, proponiendo ordenar los tratamientos por su eficacia, comparados con un brazo control, pero con un número menor de pacientes que un ensayo fase III [71]. Hunsberg et al destaca aquellos ensayos clínicos aleatorizados fase II, con brazo control y una propuesta estadística ambiciosa, con un error tipo I, los cuales se comportan como una solución de continuidad con los ensayos clínicos fase III [72]. Otros autores han descrito dicha solución de continuidad entre estas dos fases en la investigación clínica, presentando a su vez similares objetivos principales tales como tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global, y teniendo a su vez peso los resultados en la evaluación de los fármacos estudiados por parte de las agencias del medicamento [73-74].

Por este motivo, al igual que en otros trabajos publicados con similares objetivos [42-43] se decidió ampliar el criterio de selección a todos aquellos ensayos clínicos aleatorizados obtenidos con la búsqueda MESH.

## **5.5 SELECCIÓN DEL OBJETIVO PRIMARIO DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS PARA LA APROBACIÓN DE UN FÁRMACO**

Para la aprobación y comercialización de un determinado fármaco, es necesaria la demostración de la eficacia de dicha droga, habiéndose proporcionado una información cualitativa de los resultados obtenidos.

Tras la evaluación de los objetivos principales elegidos por los autores en los estudios evaluados observamos que únicamente el 7,2% de los ensayos clínicos seleccionaron SG como objetivo principal a evaluar. Esta escasa representación probablemente es debida a que, aunque este objetivo ha demostrado una mayor potencia a la hora de evaluar un ensayo clínico, conlleva una serie de necesidades para su evaluación que aumentan la complejidad del estudio. Por una parte es necesario un mayor tamaño muestral, lo que implica la necesidad de un mayor reclutamiento de pacientes, conllevando un incremento del estudio tanto por pacientes, como en medicación e inversión en seguimiento. Por otra parte implica el retraso en la obtención de resultados de los estudios, implicando un retraso en contar con los beneficios del tiempo, dinero y conocimientos invertidos [75], a su vez cuenta con otras limitaciones ya que se ve influido por otros factores como el fallecimiento del paciente por causa ajena a la enfermedad oncológica o las diferentes estrategias terapéuticas disponibles para el paciente y su influencia en dicha supervivencia.

Por estos motivos, los objetivos que evalúan tiempo a la progresión se han convertido en objetivos muy atractivos, ya que nos permiten información de gran calidad a más corto plazo, siendo a su vez menos influenciados por otras causas ajenas a las propias del fármaco a evaluar [76-77]. En mi análisis, aquellos objetivos principales que evalúan progresión son seleccionados por los autores en un 35,8% de los estudios. En otras neoplasias como el cáncer de colon o carcinoma no microcítico de pulmón se ha demostrado una fuerte asociación entre SLP y SG [78-80]. En el cáncer de mama adyuvante se ha descrito una aceptable correlación entre SLP y SG [81]. En CMM se evaluó la correlación entre TR y SG, existiendo una relación entre ellas en cada paciente individual, siendo menos clara dicha relación tras evaluar diferentes regímenes terapéuticos [82] siendo más un objetivo subrogado de SLP que de SG, no quedando claro

que la respuesta objetiva tenga la suficiente fuerza para ser un sustituto válido de la SG [83]. Otros estudios han evaluado la relación entre SLP y SG en CMM, demostrando una asociación positiva entre ambos objetivos, siendo probable que aquellos estudios que prolongan la TP también aumenten la SG, siendo una posible alternativa a evaluar, permitiendo obtener unos resultados a más corto plazo aunque sustancialmente de menor potencia [76, 84]. Fármacos como el anastrozol adyuvante fueron aprobados basándose en supervivencia libre de enfermedad. Según la FDA, el beneficio clínico puede establecerse tras demostrar un aumento en la SG o la mejoría de otros criterios indirectos, como la SLP o respuesta tumoral. De este modo se crean dos vías de aprobación de un fármaco: periódica o acelerada. En el primer caso se requiere una evidencia de beneficio clínico, mientras que en el segundo los criterios son más laxos, siendo necesaria tras dicha aprobación la demostración de resultados con objetivos de mayor entidad [85]. La aprobación acelerada pretende favorecer la llegada al mercado de fármacos necesarios para enfermedades de gran impacto social, siendo aceptado en un primer momento para tratamientos contra el VIH, posteriormente se incluyen en esta opción de aprobación acelerada los tratamientos oncológicos y de patologías potencialmente graves que no cuentan con tratamiento eficaz en la actualidad.

En 2012 la FDA propone la respuesta completa patológica en el contexto neoadyuvante como otro objetivo evaluable, el cual permitiría la aprobación acelerada de nuevas moléculas en un periodo de tiempo claramente inferior [86]. Esta decisión se basa en la correlación demostrada entre la respuesta completa patológica y su correlación con la SLP y SG [87-88]. Este objetivo se encuentra menos representado en los resultados de esta tesis (únicamente en un 7,65), probablemente esta menor representación es debida a los años incluidos en la búsqueda, previos a estas declaraciones de la Agencia Reguladora [17, 89]. En un futuro con alta probabilidad se incrementarán los estudios en neopadyuvancia en cáncer de mama. A modo de ejemplo se realiza una búsqueda en [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov) (22/09/15) con los criterios de búsqueda "neoadjuvant+breast cancer", obteniéndose un total de 658 estudios [90-91].

A pesar de la aceptación de SG como el objetivo con mayor potencia para demostrar el beneficio clínico de un determinado fármaco, éste es en pocas

ocasiones el objetivo principal. Los objetivos subrogados cada vez están tomando más fuerza en la investigación. Este concepto se puede definir, según la NIH como *"un objetivo clínico cuyas características o variables reflejan cómo se siente el paciente, funciones o su supervivencia"*. Existe una controversia abierta entre si todos los objetivos subrogados pueden ser considerados como objetivos clínicos. A pesar de la fuerte correlación obtenida entre SLP y SG en tumores como el cáncer de colon o de pulmón no microcítico, en el caso del cáncer de mama metastásico los resultados han sido dispares, probablemente por una mayor supervivencia de las pacientes y un mayor abanico terapéutico, al igual que ocurre en otras neoplasias como el cáncer de ovario. A su vez, una mejora en el tratamiento de soporte ofrecido a las pacientes ha demostrado poder aumentar la supervivencia global [92] siendo otro sesgo añadido en la evaluación de este objetivo en los ensayos clínicos. Otros factores de gran importancia pueden influir a la hora de evaluar un determinado objetivo. Por ejemplo, en el estudio BOLERO-2 en CMM [93], hasta un 24% de las pacientes en la rama del tratamiento en investigación debieron discontinuar por toxicidad, frente a un 6% en la rama control, hecho que dificulta una adecuada evaluación de la SLP [17]. Varios autores han tratado de evaluar la elección de los objetivos principales en los ensayos clínicos en oncología, así como su repercusión en la aprobación por las agencias reguladoras.

Wilcken y Dear [94] analizan los ensayos clínicos publicados de 2000 a 2007 en Cochrane y presentados en ASCO sobre CMM, incluyendo los estudios aleatorizados de al menos 150 pacientes (población mínima seleccionada por los autores como punto de corte), tratados con quimioterapia (excluyendo del análisis las terapias dirigidas). Entre ellos únicamente el 13% presentaron datos sobre SG, un 33% de los estudios presentaron resultados sobre respuesta tumoral, un 30% SLP y hasta un 30% sobre calidad de vida.

Tras revisar en PUBMED los ensayos clínicos fase III publicados desde 1980 a 2009, y aquellos que llevaron a la aprobación del fármaco por la FDA desde 1996 a 2009, Verma et al concluyeron que únicamente el 12% de dichos estudios demostraron un beneficio en SG, observando como objetivo principal elegido por los autores SLP o TTP hasta en un 52% de los casos. Obtuvieron 37 estudios

fase III en 15 años, con los cuales únicamente 12 fármacos fueron aprobados para su uso en 1º y 2º línea de cáncer de mama metastásico [25].

En 2003, Johnson et al [95] evalúan los objetivos primarios elegidos en los ensayos pivotaes de 71 drogas aprobadas por la FDA desde 1990 hasta 2002. Se objetiva que el 47% de los fármacos oncológicos aprobados se basaron en evaluación de estudios con tasa de respuesta o tiempo hasta progresión como objetivo primario. Aceptando estudios basados únicamente en tasa de respuesta argumentando ser una medida de mejoría de calidad de vida, y posiblemente de la supervivencia en estudios seleccionados. Estos objetivos fueron de gran relevancia para la aprobación del tratamiento hormonal en cáncer de mama metastásico, posteriormente y una vez aprobados, se realizaron estudios de evaluación de supervivencia [82-83]. Otros fármacos como el paclitaxel en cáncer de mama metastásico presentó a la FDA un estudio con tiempo hasta la progresión como objetivo principal, dicho ensayo evaluó el tiempo hasta la progresión en 2 ramas con diferentes dosis de taxol. La evaluación de beneficio clínico fue motivo de aprobación en 4 de los fármacos evaluados. Evento óseo fue aceptado para la aprobación de bifosfonatos, tales como el pamidronato, primero en aprobarse para el tratamiento de metástasis óseas. No se aceptó ningún estudio basados en calidad de vida, tampoco la evaluación de marcadores tumorales fue aceptada para este objetivo.

En 2012 et al publican un amplio estudio donde se evalúan las características de los ensayos pivotaes de fármacos oncológicos desde 1949 hasta 2011. Obtuvieron 121 agentes oncológicos aprobados, observando el uso de tasa de respuesta o tiempo hasta la progresión en aumento progresivo en las 2 últimas décadas (13% en los años 90, 33% de 2000 a 2005, 43% de 2006 a 2011) [96]

Conde-Estevez et al revisaron en la literatura los ensayos clínicos fase III sobre cáncer de mama metastásico publicados en PUBMED desde el año 2000 a 2012. Obtuvieron un total de 66 artículos elegibles, en los cuales únicamente el 14% eligieron SG como objetivo primario, SLP, TP, o tiempo hasta fallo del tratamiento fueron los seleccionados en el 71% de los casos. De forma global, la SLP fue el objetivo primario seleccionado con mayor frecuencia, con el objetivo de representar a la SG en un menor periodo de seguimiento (64%) [77].

Booth et al llevaron a cabo una revisión sistemática de la evolución de los ensayos clínicos aleatorizados publicados en 6 revistas de alto impacto (*Journal of Clinical Oncology*, *Journal of the National Cancer Institute*, *Cancer Treatment/Chemotherapy Reports*, *New England Journal of Medicine*, *Lancet* y *Journal of the American Medical Association*) sobre cáncer de mama, colo-rectal y cáncer de pulmón no microcítico, desde 1975 y 2004. Obtuvieron un total de 321 artículos (48% desarrollados sobre cáncer de mama). Los datos obtenidos fueron similares a los de esta tesis:

- Objetivo primario elegido con mayor frecuencia: *Tasa de respuesta global* (hasta en el 54% de los estudios) (suponiendo un 35,4% de los estudios en esta tesis)
- Se observa un aumento progresivo y estadísticamente significativo en la subvención de la industria en los estudios aleatorizados, al igual que aquellos que cuentan tanto con la colaboración de industria y academia. Estos datos son concordantes con los obtenidos en esta tesis.

## **5.6 CORRELACIÓN ENTRE LA FINANCIACIÓN, ESTADIO DE LA ENFERMEDAD Y FÁRMACOS EVALUADOS**

Como se puede observar en los resultados de este estudio, existe una mayor implicación de la industria farmacéutica en la investigación de ensayos clínicos dirigidos a enfermedad metastásica, mientras que la academia se centra en mayor medida en estadios precoces de la enfermedad. Este resultado puede ser debido a varios motivos:

- Por una parte la enfermedad metastásica nos permite la realización de ensayos clínicos con un menor tamaño muestral, datos que también se correlacionan con los obtenidos en estos resultados. Un ejemplo de esta afirmación lo encontramos en fármacos como el tratuzumab, donde en los estudios pivotaes para su uso en enfermedad metastásica en combinación con quimioterapia se incluyeron 469 pacientes [97-98] frente a 1.694 [99], 3.676 [100] y 3.222 [101] en estadio precoz. Una mayor inclusión de pacientes conlleva un aumento en la complejidad del estudio y el encarecimiento del mismo, por ese motivo es necesario un



adecuado cálculo del tamaño muestral previo al inicio del estudio, tratando de evaluar el número de pacientes necesarios para cumplir los objetivos previstos.

- El tiempo de seguimiento necesario para obtener resultados en enfermedad metastásica es menor que en adyuvancia. Los objetivos principales específicos de enfermedad metastásica, tales como SLP, TP o respuesta permiten un menor número de pacientes para su evaluación, así como un menor tiempo de seguimiento. En el escenario de enfermedad precoz, debido a un menor número de eventos, es decir una menor tasa de recaída de la enfermedad gracias a los fármacos y conocimientos actuales obliga a aumentar el tamaño muestral para poder obtener más probabilidades de eventos a estudio y por lo tanto se requiere un mayor número de pacientes incluidos y se alarga el tiempo de espera hasta obtener resultados.

Debemos tener en cuenta que el objetivo principal de la industria farmacéutica es la aprobación de un nuevo fármaco con el que recuperar el capital invertido y obtener beneficio económico, de este modo le interesa llevarlo a cabo en el menor tiempo posible y así disfrutar de las rentas durante un periodo mayor. Las patentes de un fármaco para la industria farmacéutica (tiempo de exclusividad para el desarrollo y explotación del mismo) está limitado a 20 años, es decir, la empresa farmacéutica cuenta con este tiempo para investigar y demostrar la eficacia de un fármaco y, tras la aprobación del mismo en caso de que cumpla los criterios de eficacia requeridos, comercializarlo y disfrutar de sus beneficios. Pasado este tiempo otras empresas podrán crear fármacos biosimilares que conlleven una competitividad en el mercado en esa indicación [102]. Este hecho implica también la necesidad de realizar ensayos clínicos que impliquen un menor tiempo en obtención de datos para poder acelerar la aprobación del fármaco, por ello la gran mayoría de fármacos desarrollados por la industria farmacéutica comienzan su desarrollo en estadios avanzados de la enfermedad y, una vez aprobado el fármaco comienza su evaluación en estadios precoces [103].

Los estudios en adyuvancia se encuentran con mayor frecuencia patrocinados por la academia, esto podría ser explicado por lo siguiente:

- Una gran parte de estos estudios promovidos por la academia pretenden evaluar esquemas terapéuticos o combinaciones de fármacos previamente

aprobados, pretendiendo ampliar las opciones terapéuticas de las pacientes, duración adecuada del tratamiento o las secuencias terapéuticas óptimas [104-106] datos que aportan un beneficio escaso a la empresa farmacéutica, especialmente en aquellos casos en los se trata de fármacos ya aprobados, sin patente o en los que se aproxima la pérdida de la misma.

- Un aspecto importante en la investigación clínica en la época evaluada son los avances presentados en el tratamiento hormonal, habiendo experimentado un importante cambio en las pacientes hormonossensibles. Este hecho conlleva la presencia de gran números de estudios dirigidos a este ámbito, tanto en monoterapia como secuencial a diferentes esquemas de quimioterapia o combinando tratamientos hormonales. Tras comparar la implicación de la industria frente a la academia en este aspecto obtenemos una implicación mayor de la industria en el estudio de tratamiento hormonal en monoterapia, siendo probablemente debido a que el periodo evaluado incluye los principales estudios sobre nuevos tratamientos antihormonales [107-111]. A su vez, debemos señalar una diferencia estadísticamente significativa en la evaluación de la adicción del tratamiento hormonal tras diferentes esquemas de quimioterapia a favor de la academia [112-114], probablemente debido a que, una vez aprobado el fármaco, la industria farmacéutica tiene menor interés en evaluar combinaciones terapéuticas, ya que los resultados, en la mayoría de los casos serán puramente clínicos, y en menor medida económicos.

En relación con las terapias biológicas y tratamientos antirresortivos, existe una tendencia a favor de la industria farmacéutica, aunque no estadísticamente significativa probablemente debido a un escaso número de publicaciones frente al resto de fármacos en los años evaluados.

De este modo, podemos observar como existe una diferencia en los objetivos que mueven a la investigación según su tipo de financiación, y podríamos decir que complementarios y ambos necesarios para un mayor avance en el tratamiento oncológico.

## **5.7 CORRELACIÓN ENTRE LA FINANCIACIÓN Y NÚMERO DE CENTROS/PAÍSES PARTICIPANTES**

El desarrollo de un ensayo clínico se puede llevar a cabo con la participación de un solo centro de investigación, pero la implicación de varios centros y países permitirá una muestra de pacientes más heterogénea y comparable con la población, enriqueciendo los resultados y favoreciendo un rápido reclutamiento que permita adelantar la obtención de resultados.

A lo largo de estas dos últimas décadas podemos observar una evolución en este ámbito, pasando de una investigación unicéntrica, basada en la colaboración entre miembros de un mismo centro o de centros cercanos a una colaboración entre centros de la misma nación e incluso a nivel internacional.

Por una parte los avances surgidos en los medios de comunicación nos han permitido favorecer la colaboración a distancia entre investigadores diferente nacionalidad. Por otra parte, la creación de grupos de trabajo, y más concretamente de grupos cooperativos favorece una colaboración más amplia entre investigadores de diferentes centros e incluso con otros grupos cooperativos de otras ciudades y nacionalidades, asegurando unos resultados veraces y un trabajo de calidad. Este es un modo de aunar recursos y conocimientos que permite enriquecer los resultados y evitar duplicar esfuerzos. A día de hoy, también existen autores que proponen compartir resultados de estudios propios que favorezca el planteamiento de nuevas hipótesis comunes y de este modo un mayor avance gracias a la colaboración entre todos [115-116].

La industria farmacéutica a su vez crea proyectos de investigación que impliquen a varios centros, con el objetivo de ampliar las posibilidades de un rápido reclutamiento que agilice la investigación y minimice el tiempo hasta la obtención de resultados.

En los datos obtenidos en esta tesis observamos un mayor número de ensayos clínicos multicéntricos e internacionales patrocinados por la industria farmacéutica. En este hecho puede influir no solo las mejoras en la comunicación en la época evaluada, sino también gran número de ensayos clínicos unicéntricos y nacionales llevados a cabo por investigadores clínicos previos a la creación de

los grupos cooperativos [117-120] y la aparición de varios grupos cooperativos en los años 90, por lo que parte de los estudios desarrollados por estos grupos son publicados en épocas posteriores [3].

En relación con la distribución de las publicaciones nacionales obtenemos un mayor número de estudios publicados por parte de EEUU, seguido de Italia y Japón. En el continente europeo destacamos la participación de Italia, Reino Unido, Alemania, Francia, España y Grecia, que forman parte de los primeros puestos dentro de los 10 países con más publicaciones nacionales. Podemos encontrar a España en el 7º puesto de esta clasificación, en gran medida por las aportaciones del Grupo Cooperativo GEICAM. En estos datos debemos destacar la creación de Grupos Cooperativos con anterioridad a las fechas evaluadas, lo cual favorece la posibilidad de publicación de resultados en estos años.

## **5.8 DECLARACIÓN EN LA EVALUACIÓN DEL SEGUIMIENTO Y ANÁLISIS DE RESULTADOS SEGÚN AUTORES**

Un aspecto fundamental para evaluar la calidad de una publicación es la declaración en el modo de evaluación de los resultados. En el desarrollo de un ensayo clínico es esperable que existan pérdidas de pacientes por múltiples motivos, pero a la hora de realizar los análisis finales todos deben ser incluidos.

Aquellos pacientes que abandonan el estudio o son retirados del mismo tras la aleatorización se conocen como pérdidas post-aleatorización (una vez que se les ha asignado el tratamiento). Estas pérdidas incluyen:

- "*Drop out*": pacientes que no quieren o no pueden continuar en el estudio ni en el seguimiento.
- "*Withdrawal*": pacientes que son obligados a abandonar el estudio por dejar de cumplir los requisitos del protocolo pero de los cuales sí se puede hacer un seguimiento
- "*Loss to follow-up*": pacientes incluidos en el estudio, que no cumplen con los controles indicados y, por ello los datos de seguimiento no son completos.
- *Desviación del protocolo*: pacientes que por alguna circunstancia no cumplen con el protocolo asignado.

La realización del análisis final por Intención de Tratar es el modo de asegurar que los resultados incluyen a todos los pacientes aleatorizados en el estudio, independientemente de que completaran o no el periodo de tratamiento y/o seguimiento. Este modo de análisis nos ofrece varias ventajas [121]:

- Se mantienen las condiciones basales de aleatorización, y de este modo la homogeneidad entre los grupos.
- Se aproxima a la realidad de la práctica clínica (efectividad), donde también pueden aparecer cambios o incumplimiento de los tratamientos.

Los ensayos clínicos deben comunicar si realizaron el análisis final por “intención de tratar” o no, pero como se puede observar en los resultados de esta tesis, no todas las publicaciones lo declaran. Únicamente un 53% de los estudios evaluados declaraban haber llevado a cabo este tipo de análisis. De ellos el 18% pertenecían a financiación pública y un 35% a financiación privada.

Este aspecto conlleva un sesgo importante a la hora de evaluar los resultados, ya que se perdería información tan valiosa como las pérdidas por toxicidad al fármaco de estudio, hecho que, como se ha comentado con anterioridad puede conllevar un peor conocimiento del fármaco y un serio peligro para su posterior uso en la práctica clínica.

## **5.9 DECLARACIÓN PÚBLICA DE RESULTADOS Y ENSAYOS CLÍNICOS EN MARCHA**

La publicación selectiva de los resultados de los ensayos clínicos, así como el retraso en la investigación podría distorsionar la evidencia científica, comprometiendo las revisiones sistemáticas y sesgando la realización de guías clínicas. Por otra parte, los resultados de los estudios no publicados pueden incluso poner en riesgo a los pacientes, debido a una falta de información de los médicos responsables sobre el beneficio clínico y toxicidad real de los medicamentos. Por este motivo es una prioridad el intentar asegurar un

adecuado acceso de los datos de los ensayos clínicos, así como la profesionalidad de los investigadores para la publicación de los resultados obtenidos [122].

La necesidad de registro de los ensayos clínicos en marcha, para un conocimiento público tanto de su desarrollo como de los resultados obtenidos ha sido manifestada por muchas organizaciones públicas, tales como la OMS, la Comisión Europea o la Organización de Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) [123]. Promulgan la importancia de la comunicación de los resultados tras destacar una mayor exposición de los mismos por parte de investigaciones públicas. Se defiende la idea de que la investigación debe basarse en los intereses del paciente, independientemente de los fondos que financian la investigación, siendo un imperativo moral hacer públicos dichos resultados, que en último término, pertenecerían a los propios pacientes participantes de forma voluntaria en dicho estudio, y de los cuales podrían beneficiarse más pacientes. Recuerdan el importante beneficio para los pacientes del intercambio de resultados y proponen la creación de una legislación que asegure la publicación de los datos obtenidos y sancione a quien no lo cumpla [123]. Otro caso más reciente fue el del Tamiflú fármaco de gran consumo en 2009 tras la epidemia de virus influenza, del cual su uso incluso fue promovido por la OMS como prevención y tratamiento de la gripe. Esta afirmación se basó en ensayos clínicos publicados a modo de meta-análisis patrocinados por la industria [124]. Posteriormente investigadores independientes consiguieron datos de toxicidades potencialmente graves, como la neumonía bacteriana asociados al uso de dicho fármaco. Incluso la EMA declaró a este fármaco como beneficioso para la minimización de complicaciones por la gripe de forma estadísticamente significativa, cuando posteriormente la FDA publica datos contrarios.

En 1997 se publica la primera ley en USA sobre la obligación del registro de los ensayos clínicos [125], la Ley de Monitorización de la FDA (sección 133), con el objetivo de crear un acceso público de los ensayos en marcha. Ésta solicita que el Instituto Nacional de Salud haga pública la información sobre dichos estudios, siendo controlados por la FDA. Fue el 29 de febrero de 2000 cuando la Biblioteca Nacional de Medicina de USA crea la base de datos Clinical trials.gov. A partir de entonces Clinicaltrials.gov creó un documento informativo para la industria farmacéutica con recomendaciones sobre el registro de ensayos clínicos en dicha

base de datos, posteriormente en 2002 amplía dicho documento a entidades públicas, siendo revisado de nuevo en 2004. En 2005, el Comité Internacional de Revisores de Revistas Médicas (ICMJE) comienzan a requerir el registro de los estudios para su posterior publicación. Posteriormente, en el año 2006, la OMS aconseja registrar los ensayos clínicos, remarcando una serie de datos mínimos a declarar. En 2007, la OMS crea una plataforma de registro de ensayos clínicos internacionales (ICTRP), proporcionando datos de varios registros internacionales, entre los que se incluye [clinicaltrials.gov](http://clinicaltrials.gov). A partir de 2008 y siguiendo los requerimientos de la FDA se permitió a los investigadores principales y patrocinadores la presentación de los resultados obtenidos, siendo opcional la publicación de los efectos adversos hasta 2009. También en 2008, en la revisión de la Declaración de Helsinki, se considera el registro prospectivo de los ensayos clínicos y la divulgación de los resultados. En 2013 se consolida dicha obligación moral, así como la de la publicación de los estudios positivos. También en 2013 la EMA crea una nueva versión europea de base de datos para ensayos clínicos (EudraCT). En noviembre de 2014 el Departamento de Salud y Servicios Humanos de EEUU emite un informe describiendo las nuevas propuestas de registro, presentación de resultados y efectos adversos, con el objetivo de mejorar el acceso de los pacientes a esta información [43-44].

A pesar de la creación de estos registros, una auditoría realizada en 2005 a [Clinicaltrials.gov](http://Clinicaltrials.gov) demostró que una cuarta parte de los estudios registrados no mencionaban resultados sobre los objetivos primarios de los estudios. Con el objetivo de combatir las publicaciones selectivas, en 2007 la FDA realiza unas enmiendas a la legislación vigente. A día de hoy aún persiste la lucha por conseguir la correcta publicación de los resultados obtenidos tras su registro en estas bases de datos de acceso público. Ross et al [122] evaluaron el porcentaje de publicaciones de resultados de los ensayos clínicos tras su registro en [Clinicaltrials.gov](http://Clinicaltrials.gov), obteniendo un total de 7.515 ensayos registrados, de ellos el 44% fueron patrocinados por la industria, siendo el ámbito oncológico la patología con mayor representación. Únicamente el 46% de los estudios contaban con publicaciones de resultados indexadas en MEDLINE y de ellos solo el 31% proporcionó una citación a [Clinicaltrials.gov](http://Clinicaltrials.gov) para incluirla en su registro.

Rasmussen et al [126] evalúan los nuevos fármacos aprobados por la FDA entre el año 2000 y 2005 en el ámbito oncológico, relacionándolos con sus publicaciones indexadas en PUBMED y Cochrane, obteniendo un total de 115 estudios aleatorizados sobre 25 nuevas moléculas aprobadas para su comercialización, de los que únicamente 54 ensayos fueron publicados y ofrecían datos sobre su registro en clinicaltrials.gov.

Entre los estudios evaluados en esta tesis, únicamente 22 de ellos declaran su registro en clinicaltrials.gov o similar, aunque debido a los años incluidos en la búsqueda, la gran parte de ellos fueron planeados y/o llevados a cabo previamente o durante la creación de estas bases de datos. Por este motivo, los datos obtenidos en esta tesis no se consideran representativos para evaluar este aspecto.



## **6 CONCLUSIONES:**

- En la investigación del cáncer de mama existe una evolución hacia una mayor financiación privada en detrimento de la pública durante las dos últimas décadas (1990-2010)
- Los ensayos clínicos con patrocinio público han descendido proporcionalmente con respecto al privado durante las dos últimas décadas (1990-2010).
- La colaboración entre grupos de trabajo académico y financiación privada se ha visto incrementada en la última década para el desarrollo de la investigación clínica.
- El objetivo principal más elegido por los investigadores a la hora de diseñar un ensayo clínico aleatorizado es el de Tasa de Respuesta, a pesar de ser un objetivo subrogado, de menor fortaleza que los parámetros relacionados con la supervivencia.
- La industria farmacéutica se encuentra más implicada en la evaluación de fármacos dirigidos a enfermedad metastásica en la época evaluada en este proyecto, en contra de la academia que se centra en mayor medida en estadios precoces de la enfermedad.
- El tratamiento hormonal en monoterapia, agentes biológicos o antirresortivos son evaluados por la industria farmacéutica en mayor medida, mientras que el uso de quimioterapia o su secuencia con hormonoterapia está más desarrollado por el patrocinio público.

- España se encuentra en el 7º puesto en la publicación de ensayos clínicos aleatorizados de desarrollo nacional a pesar de su tardío comienzo en la investigación y creación de Grupos Cooperativos.

## 7 ANEXOS

### 7.1 ARTÍCULOS OBTENIDOS EN LA BÚSQUEDA MESH

(CLASIFICADOS POR PMID) (n= 2.211)

1319083	1320920	1351538	1359221	1387929	1388038	1388048
1391980	1397215	1402620	1403033	1403034	1404448	1419290
1419306	1419642	1423177	1434659	1445740	1448529	1453199
1461630	1462531	1465278	1486427	1515246	1515258	1524921
1524922	1530798	1534248	1535505	1542321	1551058	1569442
1588353	1588379	1591054	1591091	1591093	1591097	1606069
1622644	1627368	1627417	1627434	1627435	1627437	1628373
1652976	1670113	1676439	1677695	1682905	1691137	1710631
1727913	1728377	1753554	1756271	1803712	1806034	1824798
1825469	1832904	1832906	1832944	1834808	1835587	1835624
1839998	1854609	1861552	1875415	1878611	1886157	1888251
1892775	1912833	1913227	1914086	1919626	1922236	1960555
1960557	1960558	1962593	1962596	1962599	1967666	1970400
1987737	1988575	1988576	1988577	1991261	2031201	2031502
2036244	2039705	2045853	2045854	2049750	2059815	2060566
2072069	2078483	2090773	2123115	2128988	2138477	2139523
2141491	2142026	2142246	2145400	2148877	2149280	2150678
2179477	2181434	2182518	2184711	2186320	2187496	2189950
2189951	2193119	2193166	2199618	2199619	2202790	2208013
2216299	2223582	2230868	2230895	2231756	2236861	2259925
2261364	2265137	2265259	2272044	2278890	2285584	2300379
2348457	2348469	2358837	2403834	2407812	7484866	7488409
7492381	7525038	7532991	7541448	7577090	7578986	7579485
7580638	7590484	7593425	7595697	7595707	7595708	7595709
7595711	7595729	7609520	7619769	7638640	7652690	7655378
7672094	7675689	7693422	7693424	7695971	7707108	7707111
7707420	7714284	7715904	7718316	7738618	7744584	7749156
7751891	7751892	7752269	7763029	7779724	7799018	7826445
7826904	7827602	7833100	7833101	7840523	7841259	7843579
7873457	7877160	7877646	7880604	7882462	7890253	7896975
7897074	7903962	7908013	7908358	7908410	7910323	7912567
7917929	7931477	7931478	7946592	7949210	7952370	7954259
7954417	7970503	7970506	7981450	7981459	7981460	7987981
7999408	7999459	7999464	8003862	8007703	8018527	8018953
8028614	8040675	8052481	8055491	8072200	8075030	8080512
8080680	8080744	8083103	8083699	8092114	8095854	8098446
8102890	8126916	8127293	8133536	8135469	8135486	8141101
8141105	8142265	8153652	8156520	8164053	8168039	8181594
8185469	8193351	8201388	8201852	8203857	8217354	8217599
8221563	8229122	8230266	8233288	8256770	8260241	8260375

8270972	8270982	8270984	8275477	8279773	8279774	8279775
8280499	8280653	8280654	8293730	8297739	8312586	8314383
8315422	8315423	8315437	8318411	8337172	8353089	8355037
8355039	8389572	8390340	8398282	8398303	8398318	8398325
8400345	8402658	8410127	8418225	8418238	8424396	8426213
8431363	8431375	8435205	8435362	8439511	8443401	8445420
8445432	8448236	8455665	8477404	8478672	8483562	8484970
8487326	8490197	8494702	8501990	8514613	8518020	8518219
8518220	8518408	8520164	8523053	8537804	8540119	8547196
8547197	8551733	8558217	8558222	8558225	8572630	8595171
8604240	8605674	8608288	8612314	8616760	8619935	8622020
8622022	8625354	8627642	8628002	8628043	8630380	8635032
8635106	8636753	8640699	8648369	8648371	8651591	8652237
8656254	8656257	8664034	8669887	8681923	8683228	8683230
8688340	8692549	8695241	8706037	8722747	8740091	8740607
8740786	8764424	8780542	8790074	8790521	8808724	8811760
8814682	8814691	8818605	8827017	8839900	8839901	8839902
8839903	8845325	8859725	8862721	8872324	8874336	8877724
8882469	8883419	8883420	8893893	8894194	8899165	8899314
8901851	8901852	8905024	8905026	8911127	8918495	8925517
8932837	8934727	8934728	8943670	8955656	8961972	8965890
9005141	9006561	9014762	9024474	9028548	9052418	9060533
9060535	9060957	9062439	9065610	9066598	9069612	9071898
9081356	9093724	9096088	9118614	9137509	9164196	9164200
9165504	9165507	9166464	9182975	9193323	9193324	9193325
9193328	9193330	9194018	9196144	9213327	9215816	9215817
9215818	9215819	9215845	9231932	9236263	9252712	9252721
9259399	9260607	9263281	9266100	9274439	9275035	9287446
9294478	9296217	9311442	9315062	9322355	9348574	9363868
9364537	9364538	9373242	9374086	9376181	9386869	9390536
9394856	9412655	9421356	9428917	9429742	9432038	9440727
9440742	9456189	9459155	9459192	9459316	9460336	9462678
9467047	9469328	9469330	9469333	9470805	9489626	9491146
9491846	9493975	9496386	9508182	9509971	9514066	9523210
9526578	9541692	9543133	9551245	9552036	9559735	9573908
9586668	9586877	9586908	9597571	9621483	9624239	9630850
9636831	9643529	9644707	9645457	9649142	9649143	9652764
9667255	9667257	9670411	9672273	9676024	9678615	9678620
9681078	9683306	9691101	9691504	9694611	9704715	9704717
9704766	9706364	9708514	9708631	9709932	9713266	9713297
9716580	9719081	9722130	9747866	9747868	9750032	9755346
9764583	9768384	9776005	9776411	9776504	9780529	9782034
9796636	9797692	9815951	9816035	9817265	9818697	9833299
9840720	9849446	9853137	9862513	9865685	9873968	9879778
9888474	9919256	9921571	9923411	10070303	10071275	10080588
10098755	10100554	10155593	10194050	10194427	10196910	10197829
10204900	10204971	10206072	10206288	10211086	10224345	10227034
10321505	10326791	10334524	10334526	10334534	10335929	10335933
10343191	10359248	10367299	10368815	10369072	10369080	10374220

10376571	10376613	10378674	10378993	10382190	10382902	10390006
10397281	10404085	10408847	10412894	10423054	10424402	10428194
10435729	10442366	10442367	10442371	10442372	10442373	10448261
10448289	10458218	10458219	10458256	10459028	10470656	10472779
10473803	10489948	10496359	10506596	10506597	10506598	10506601
10509041	10517170	10517342	10517716	10530772	10532607	10533471
10541761	10547391	10550131	10550134	10550135	10550137	10556002
10561192	10561203	10561206	10561249	10561296	10561297	10561336
10561339	10571703	10573104	10586340	10587129	10597744	10615229
10615848	10619792	10623698	10637238	10638406	10638985	10658522
10658524	10660790	10668837	10671339	10673513	10673992	10674010
10674014	10674879	10674880	10680410	10694559	10694560	10699055
10714552	10717247	10717252	10718489	10719136	10722984	10726235
10732745	10735887	10735888	10738041	10739358	10741794	10752681
10757587	10760307	10764243	10767783	10778764	10798850	10803924
10810433	10813108	10817348	10817352	10833696	10841825	10845347
10845809	10845879	10849529	10855346	10855852	10856098	10856099
10857897	10873076	10880548	10882858	10885599	10894870	10894871
10895201	10897047	10918423	10920832	10924844	10929963	10930106
10930797	10939175	10939610	10942095	10942100	10944557	10944595
10945496	10963640	10966000	11032589	11032592	11036135	11043842
11045792	11051260	11052580	11056317	11059568	11078487	11078488
11095258	11104557	11110056	11128567	11134190	11138459	11150914
11152085	11157010	11166149	11179910	11181655	11181656	11194089
11199243	11205461	11207003	11208823	11220425	11230490	11233547
11248153	11250995	11250997	11256871	11259471	11261827	11268466
11283119	11283143	11286468	11300330	11304774	11304776	11308252
11323501	11333290	11333294	11338763	11343530	11345028	11345029
11352951	11355946	11357896	11378344	11387347	11387349	11396366
11401920	11408507	11408508	11409067	11416112	11430277	11436117
11437394	11454883	11478545	11481357	11484954	11487258	11496318
11517843	11517848	11520380	11521723	11521785	11522234	11528363
11535548	11549425	11556039	11559545	11562930	11570653	11583189
11585273	11588130	11591234	11598430	11677105	11693896	11697835
11698565	11709564	11709566	11710890	11716446	11720830	11742045
11746535	11747323	11759825	11766999	11773150	11773300	11778075
11779264	11780767	11818200	11821453	11821454	11821457	11822766
11824739	11829370	11836563	11841126	11842449	11844826	11867243
11867507	11870163	11870512	11871585	11872051	11875707	11875727
11895913	11896091	11896092	11896093	11896107	11899648	11904789
11906445	11916233	11923128	11943263	11970744	11981150	11983754
11984098	11984381	11986765	11989936	11996473	12006521	12006526
12011136	12035205	12039932	12040470	12056098	12064269	12065558
12075736	12076912	12079295	12083630	12085250	12088118	12089223
12090977	12100834	12107551	12117397	12118024	12118025	12123333
12123334	12123336	12123540	12124820	12160199	12168912	12174922
12177098	12177099	12177804	12181245	12181246	12189544	12196364
12196367	12205117	12216077	12217302	12225796	12234028	12356155
12369554	12377958	12394349	12409069	12419743	12424783	12425755

12425756	12432412	12433711	12434282	12434288	12435290	12439707
12441265	12450599	12454761	12461202	12464832	12477613	12488294
12492585	12505559	12519430	12525522	12529349	12540501	12546524
12559863	12560434	12562650	12565981	12565982	12575787	12586793
12598347	12598350	12599221	12609560	12610183	12610185	12621740
12628840	12634619	12637459	12637460	12637461	12637462	12637463
12637464	12639589	12648685	12663706	12668651	12669307	12680181
12684649	12697850	12702522	12706363	12721259	12721260	12721261
12725416	12727038	12734084	12736118	12736566	12743129	12743147
12743150	12764215	12771518	12771983	12783932	12790259	12790260
12794019	12796019	12796608	12797397	12798886	12805326	12814993
12825849	12825855	12827312	12830102	12840088	12845653	12846865
12848832	12851275	12855087	12859221	12867220	12879276	12886119
12888366	12888370	12904519	12915873	12918077	12918893	12919237
12919306	12926095	12926103	12929292	12941676	12953127	12954577
12954578	12954579	12972521	14503797	14510798	14512398	14519753
14525573	14530912	14551341	14556923	14559892	14561387	14574621
14578147	14581342	14594437	14602747	14610048	14615442	14620389
14623523	14623542	14637388	14655024	14659328	14659344	14664881
14676799	14679114	14679124	14679383	14692654	14693181	14709761
14710204	14716791	14722035	14722602	14722733	14734954	14756598
14756599	14758135	14760111	14766131	14964555	14987957	14998845
14998846	14998848	15001611	15014181	15022975	15031590	15041714
15043569	15062908	15073109	15082697	15083317	15093577	15111618
15111763	15111772	15117982	15117983	15135472	15154663	15157037
15157043	15164437	15165649	15169793	15171968	15173858	15179836
15193889	15197190	15197192	15217515	15218357	15226325	15226326
15231013	15238983	15239141	15240537	15240647	15245618	15251155
15251160	15251163	15254052	15256294	15266329	15280341	15280342
15284257	15284389	15292625	15301651	15315305	15319242	15319567
15328178	15333468	15337807	15351193	15362143	15363874	15365065
15365066	15367413	15367414	15375502	15377842	15377853	15378542
15381937	15452188	15452189	15454356	15459210	15469774	15477633
15477634	15486187	15490811	15494100	15498633	15505610	15507172
15507173	15522554	15538040	15545185	15545973	15546233	15546820
15550579	15562083	15564180	15567936	15570070	15572497	15572757
15579914	15588139	15591335	15592273	15598939	15601638	15611510
15616085	15617992	15623462	15640625	15652899	15659490	15661548
15661551	15668282	15668474	15668708	15672210	15677625	15681523
15681985	15684311	15685837	15690408	15692762	15699284	15701892
15718193	15718314	15726120	15735101	15735115	15735116	15736476
15738535	15738536	15748464	15750359	15750360	15754122	15759065
15763644	15763646	15764775	15767638	15769994	15774788	15777103
15784801	15786695	15788292	15796636	15800310	15812079	15815185
15817593	15817595	15817602	15821119	15821120	15824145	15826330
15828547	15837982	15837984	15837996	15849222	15850856	15856335
15856430	15857847	15860853	15860854	15860855	15860863	15863376
15865068	15870721	15890493	15893211	15897937	15898865	15900007
15908647	15908654	15911866	15919685	15925816	15930421	15946977

15946978	15947110	15951457	15955899	15955900	15970791	15973094
15983390	15990911	15992569	15998890	15998903	16009955	16018522
16029334	16030435	16034044	16038528	16049806	16051958	16055276
16059623	16075363	16081235	16087943	16087945	16087950	16094663
16096172	16096435	16096436	16096437	16096787	16097906	16103667
16106331	16110015	16110714	16126738	16129844	16132530	16135469
16135471	16135475	16135476	16136052	16139656	16140974	16143229
16145047	16146257	16146476	16148021	16148284	16163445	16172456
16172794	16173851	16175957	16184460	16187232	16192581	16192591
16197663	16205767	16210385	16244006	16254100	16258083	16258087
16258091	16262965	16264181	16264852	16264879	16288118	16293377
16293862	16293863	16295781	16307696	16308853	16319977	16322118
16325695	16333028	16338740	16339195	16356089	16360543	16361558
16368472	16377604	16381629	16382061	16382122	16391436	16418496
16421418	16423847	16427245	16428482	16443517	16467096	16467122
16488434	16489077	16489080	16495393	16500052	16501248	16501249
16505417	16507398	16509835	16510610	16517084	16519546	16520033
16538529	16538534	16541302	16541308	16541325	16543470	16548702
16566626	16575013	16594274	16594854	16595025	16596138	16598749
16601292	16602255	16609019	16617567	16619567	16622454	16622463
16633762	16648502	16675486	16679671	16707747	16708040	16730270
16730271	16731539	16737668	16739326	16750288	16752076	16754727
16754728	16765589	16766587	16773435	16773437	16773438	16776849
16782917	16782922	16803749	16805930	16815651	16819567	16822845
16823511	16832415	16835585	16837676	16846734	16849930	16850247
16877730	16880243	16882128	16887480	16896048	16897238	16904960
16916540	16921042	16921043	16936184	16957969	16958964	16963261
16966367	16967054	16968570	16969707	16978950	16983592	16999640
17010609	17012691	17016485	17022854	17028986	17032101	17033039
17033927	17045796	17047001	17047022	17047401	17047649	17061043
17064888	17066964	17068384	17073160	17074656	17075320	17077240
17079759	17116941	17119688	17134892	17138219	17141642	17143493
17149760	17154160	17154743	17159193	17159194	17159195	17163234
17163265	17166646	17168431	17172351	17179098	17182297	17182361
17192538	17200148	17200359	17208639	17214336	17227907	17228986
17229772	17244352	17245184	17255270	17259924	17268082	17292412
17295293	17301074	17306974	17307102	17308269	17309378	17312304
17312305	17317205	17319855	17319860	17329192	17333340	17351951
17352966	17368974	17371175	17396040	17397702	17404368	17407159
17419955	17429101	17442659	17443731	17453361	17467230	17470740
17477777	17483245	17485709	17486065	17489898	17503220	17505516
17507633	17509164	17510577	17512721	17513805	17513815	17516992
17523575	17544652	17545533	17548704	17551149	17562640	17563395
17563739	17571966	17575230	17577027	17597387	17609247	17611792
17614245	17614302	17626056	17629752	17634547	17636226	17638657
17646509	17647221	17653851	17675713	17679725	17679728	17679920
17684134	17704418	17719358	17723973	17728216	17760930	17760981
17762338	17763372	17764888	17785705	17846019	17851130	17851757
17874331	17876342	17878117	17878129	17881183	17885936	17893379

17897821	17912634	17912635	17912636	17912637	17922185	17922461
17928597	17942271	17944770	17947724	17947731	17952589	17968020
17970786	17971594	17971595	17972110	17976988	17983942	17987122
17998546	17998547	17998944	18020846	18024211	18025439	18028017
18029964	18032264	18037940	18042892	18043579	18056193	18056435
18059398	18064563	18075758	18075858	18080748	18083023	18086795
18086800	18160303	18160686	18182617	18187961	18188694	18189160
18194401	18201859	18210156	18214053	18216523	18227298	18227529
18227530	18234424	18235117	18254988	18258986	18259856	18263997
18268496	18269782	18270335	18296421	18298328	18302020	18302607
18304964	18308653	18316792	18319414	18323548	18327581	18327706
18330080	18330698	18332471	18332472	18332474	18332475	18344024
18347178	18347922	18349391	18359433	18364505	18375893	18375894
18375896	18375897	18377693	18398094	18398097	18398105	18407793
18408402	18414905	18416081	18426627	18427147	18438407	18444168
18451229	18451231	18458039	18465339	18465343	18467719	18474451
18483853	18484198	18485819	18487567	18490891	18496106	18501066
18503367	18505968	18506177	18506620	18514508	18515735	18519174
18528707	18544286	18544744	18565107	18569019	18586313	18598765
18602242	18621618	18628451	18628466	18633050	18657146	18661509
18668363	18670875	18675959	18678836	18678838	18679829	18703472
18711172	18711184	18711764	18712591	18718815	18725648	18757262
18758971	18766034	18768369	18779616	18784962	18787352	18794551
18809612	18816321	18824499	18826631	18827045	18829518	18832293
18835434	18845996	18849320	18853250	18927301	18927312	18931880
18937844	18940714	18941892	18950932	18953651	18955454	18980926
18984888	18987368	19002271	19011219	19014494	19016270	19020973
19030986	19031934	19041569	19046724	19050973	19062268	19064562
19064988	19073509	19075260	19089501	19103732	19108738	19108790
19113053	19115106	19119079	19122976	19124484	19152024	19153828
19153829	19165198	19167925	19174452	19174453	19194342	19195817
19204202	19209172	19210013	19213681	19214743	19217598	19218306
19231581	19237632	19241078	19243946	19253021	19259863	19265726
19270108	19273714	19289619	19290768	19293312	19294387	19295417
19299239	19299240	19308727	19309747	19322661	19330359	19336551
19337933	19341448	19351734	19364653	19364964	19376750	19380449
19380451	19381692	19382890	19390963	19403441	19411814	19415540
19415745	19427625	19433387	19439741	19444907	19445434	19447249
19455068	19460658	19462249	19468030	19468079	19470941	19474112
19476859	19495957	19495958	19507456	19508745	19521723	19531217
19535243	19535548	19538625	19546825	19551860	19551881	19552728
19556321	19568773	19574761	19575146	19575284	19588485	19596586
19625343	19628566	19628570	19633042	19633051	19634965	19634966
19636702	19636983	19638976	19646862	19647175	19651523	19660124
19661809	19664956	19671875	19673597	19678927	19679057	19687332
19687336	19690954	19697326	19704066	19704072	19709989	19717534
19720913	19726396	19729979	19731013	19731015	19736510	19745592
19751084	19752338	19752340	19768533	19770382	19776028	19786658
19786670	19797937	19805683	19808133	19814602	19815592	19815652



19818599	19819914	19820870	19851858	19853678	19861516	19875752
19879750	19884557	19884558	19901111	19901117	19905900	19906525
19906561	19906761	19908937	19913418	19917849	19917869	19933081
19933083	19936917	19939894	19940005	19941160	19956161	19995249
20004545	20004966	20009826	20019087	20022990	20031392	20036097
20038515	20038734	20052721	20063935	20065185	20079704	20080830
20082171	20089562	20099953	20113825	20122030	20124183	20124187
20135347	20144231	20147743	20152024	20156908	20160722	20169378
20177030	20177797	20179234	20181970	20183737	20195151	20196640
20197767	20204490	20207952	20209619	20212256	20215101	20215537
20228131	20234119	20234364	20308670	20308671	20309628	20335550
20336327	20336635	20361253	20362507	20368559	20374034	20374035
20382637	20385495	20390984	20391211	20398352	20398359	20399327
20404000	20413297	20430775	20444847	20447833	20450413	20454927
20458045	20458051	20459744	20461438	20462978	20467309	20470379
20471761	20472604	20473044	20479407	20479419	20480225	20487485
20494961	20497961	20498392	20498403	20519552	20519679	20526200
20530276	20530702	20530973	20546516	20547990	20549829	20559708
20564075	20579837	20581724	20582466	20591807	20592389	20609546
20623144	20623180	20632084	20644965	20647478	20652398	20652755
20653966	20658564	20658835	20669035	20676755	20679600	20680680
20693299	20697801	20697803	20701510	20705564	20716629	20716770
20730429	20730486	20730665	20732932	20736298	20739842	20798194
20814815	20829329	20831683	20832103	20846920	20855825	20862715
20876698	20878269	20880335	20882405	20886231	20887495	20926897
20930611	20938664	20940193	20945090	20949560	20953803	20957430
20959578	20973811	20974079	20975461	21046232	21057570	21058159
21059575	21060031	21060033	21081261	21084429	21115860	21121833
21128114	21132360	21135055	21136213	21147688	21147691	21149651
21149659	21154308	21163117	21169260	21177797	21182781	21189395
21358207	21358208	21430407	21542401	21542450	25159907	
1319083	1320920	1351538	1359221	1387929	1388038	1388048
1391980	1397215	1402620	1403033	1403034	1404448	1419290
1419306	1419642	1423177	1434659	1445740	1448529	1453199
1461630	1462531	1465278	1486427	1515246	1515258	1524921
1524922	1530798	1534248	1535505	1542321	1551058	1569442
1588353	1588379	1591054	1591091	1591093	1591097	1606069
1622644	1627368	1627417	1627434	1627435	1627437	1628373
1652976	1670113	1676439	1677695	1682905	1691137	1710631
1727913	1728377	1753554	1756271	1803712	1806034	1824798
1825469	1832904	1832906	1832944	1834808	1835587	1835624
1839998	1854609	1861552	1875415	1878611	1886157	1888251
1892775	1912833	1913227	1914086	1919626	1922236	1960555
1960557	1960558	1962593	1962596	1962599	1967666	1970400
1987737	1988575	1988576	1988577	1991261	2031201	2031502
2036244	2039705	2045853	2045854	2049750	2059815	2060566
2072069	2078483	2090773	2123115	2128988	2138477	2139523
2141491	2142026	2142246	2145400	2148877	2149280	2150678
2179477	2181434	2182518	2184711	2186320	2187496	2189950

2189951	2193119	2193166	2199618	2199619	2202790	2208013
---------	---------	---------	---------	---------	---------	---------

## 7.2 TABLA DE CRITERIOS DE EXCLUSIÓN DE ESTUDIOS

CAUSAS DE EXCLUSIÓN DEL ESTUDIO	NÚMERO DE ESTUDIOS EXCLUÍDOS
NO EVALÚA CÁNCER DE MAMA O ASOCIA OTRA NEOPLASIA A LA EVALUACIÓN	199
DETECCIÓN PRECOZ	27
TOXICIDAD Y TRATAMIENTO DE SOPORTE	420
BIOMARCADORES	199
INTERVENCIÓN NO FARMACOLÓGICA	394
SUBANÁLISIS	179
SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO	45
REVISIÓN O META-ANÁLISIS	82
NO ALEATORIZADO	50
OBJETIVOS NO VÁLIDOS POR AGENCIAS REGULADORAS PARA LA APROBACIÓN DE UN FÁRMACO	74
PRELIMINAR	39
OTROS	31

### 7.3 LISTADO DE OBJETIVOS PRINCIPALES CONSIDERADOS COMO APTOS PARA APROBAR UN FÁRMACO

LISTADO DE OBJETIVOS PRINCIPALES CONSIDERADOS COMO APTOS PARA APROBAR UN FÁRMACO	
SUPERVIVENCIA GLOBAL	SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTO
SUPERVIVENCIA LIBRE DE ENFERMEDAD	TASA DE RESPUESTA
SUPERVIVENCIA LIBRE DE RECURRENCIA	RESPUESTA CLÍNICA
SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN	TIEMPO HASTA PROGRESIÓN
RESPUESTA COMPLETA PATOLÓGICA	TIEMPO HASTA FALLO DEL TRATAMIENTO
APARICIÓN DE CANCER DE MAMA CONTRALATERAL	

## 8 GLOSARIO

### A

academia, 20, 29, 64, 65, 67, 75, 78, 85, 88, 95, 96, 97, 104  
aleatorizados, 10, 11, 12, 17, 18, 20, 21, 26, 45, 46, 48, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 58, 61, 62, 65, 68, 69, 75, 77, 78, 84, 89, 90, 93, 95, 100, 103, 105  
análisis, 7, 11, 25, 42, 45, 50, 51, 68, 71, 77, 82, 89, 90, 91, 93, 99, 100, 101  
aprobación, 18, 19, 24, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 38, 48, 50, 51, 71, 80, 81, 83, 85, 87, 91, 92, 93, 94, 96  
axila, 33

### C

cáncer, 10, 17, 18, 20, 21, 33, 35, 36, 37, 40, 41, 42, 45, 46, 48, 51, 75, 76, 78, 80, 91, 92, 93, 94, 95, 104, 119  
clínica, 17, 18, 20, 21, 25, 26, 29, 30, 36, 38, 39, 40, 43, 45, 46, 75, 77, 78, 79, 80, 83, 84, 87, 88, 90, 97, 100, 104  
comercialización, 24, 26, 32, 79, 81, 91, 103  
consentimiento informado, 22, 27, 87  
criterios, 19, 24, 31, 48, 51, 71, 75, 82, 84, 89, 92, 96

### D

décadas, 17, 18, 20, 21, 29, 36, 38, 40, 45, 46, 48, 75, 77, 78, 94, 98, 104  
desarrollo, 6, 7, 17, 19, 20, 21, 22, 23, 25, 28, 30, 37, 38, 39, 40, 45, 46, 49, 73, 79, 82, 85, 86, 87, 96, 98, 99, 101, 104, 105

### E

eficacia, 23, 26, 29, 30, 31, 71, 81, 82, 83, 85, 89, 90, 91, 96  
enfermedad, 10, 11, 17, 18, 20, 21, 26, 31, 32, 33, 35, 36, 43, 46, 47, 65, 66, 70, 72, 73, 74, 77, 91, 92, 95, 96, 104  
ensayo clínicos, 22  
evolución, 17, 18, 20, 21, 27, 32, 33, 35, 37, 45, 46, 48, 59, 75, 77, 78, 87, 88, 89, 95, 98, 104  
exclusión, 24

### F

farmacéutica, 19, 20, 28, 29, 36, 37, 38, 40, 49, 50, 65, 66, 67, 68, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 84, 86, 87, 88, 95, 96, 97, 98, 101, 104  
fármaco, 7, 10, 18, 24, 25, 26, 27, 29, 31, 33, 34, 38, 39, 40, 46, 48, 51, 64, 68, 79, 81, 82, 83, 85, 86, 87, 91, 92, 93, 96, 97, 100, 101  
fase II, 67, 70, 89, 90

fase III, 48, 67, 70, 76, 89, 90, 93, 94  
FDA, 10, 14, 18, 31, 32, 33, 34, 35, 38, 48, 51, 76, 83, 92, 93, 94, 101, 102, 103, 116, 126  
financiación privada, 17, 19, 20, 46, 49, 50, 57, 58, 59, 60, 63, 67, 84, 89, 100, 104  
financiación pública, 10, 12, 17, 19, 41, 46, 50, 56, 58, 60, 63, 72, 76, 77, 89, 100

### G

grupos cooperativos, 10, 22, 37, 41, 42, 45, 68, 79, 87, 88, 98, 99

### H

hipótesis, 7, 22, 24, 25, 28, 37, 71, 79, 85, 88, 98

### I

inclusión, 24, 73, 84, 95  
industria, 19, 20, 29, 36, 37, 38, 40, 45, 49, 50, 64, 65, 66, 67, 68, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 84, 86, 87, 88, 95, 96, 97, 98, 101, 102, 104  
internacional, 17, 21, 26, 34, 38, 42, 98  
investigación, 17, 18, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 45, 46, 51, 68, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 87, 88, 90, 93, 95, 97, 98, 100, 101, 104, 105, 118, 120  
"intención de tratar", 68, 85, 100

### M

mama, 10, 17, 18, 20, 21, 33, 35, 36, 37, 40, 41, 42, 45, 46, 48, 51, 75, 76, 80, 91, 92, 93, 94, 95, 104  
medicamento, 26, 27, 28, 90  
multinacionales, 22, 40

### N

nacionales, 10, 11, 18, 41, 46, 61, 62, 67, 79, 82, 98, 99

### O

objetivo, 11, 18, 20, 22, 24, 25, 26, 28, 31, 32, 33, 34, 35, 37, 38, 39, 40, 47, 48, 68, 69, 70, 71, 72, 78, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 96, 98, 101, 102, 104  
objetivos, 10, 11, 12, 17, 21, 24, 27, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 40, 42, 70, 71, 72, 79, 80, 81, 86, 88, 89, 90, 91, 93, 94, 96, 97, 102

## **P**

pacientes, 6, 11, 18, 21, 22, 24, 25, 26, 28, 29, 30,  
32, 34, 35, 36, 37, 40, 41, 45, 46, 48, 72, 73, 74,  
79, 80, 83, 85, 87, 89, 90, 91, 93, 95, 96, 97, 98,  
99, 100, 101, 102  
promotor, 26, 27, 29, 30, 79, 85  
publicación, 20, 22, 25, 52, 53, 57, 61, 65, 67, 68, 72,  
75, 78, 80, 82, 83, 84, 85, 88, 89, 99, 100, 101,  
102, 105

## **R**

resultados, 10, 12, 18, 19, 21, 24, 25, 31, 32, 35, 37,  
42, 45, 47, 50, 57, 58, 59, 64, 65, 66, 67, 68, 69,  
71, 72, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85,

86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 95, 96, 97, 98, 99,  
100, 101, 102

## **S**

seguridad, 24, 25, 26, 29, 30, 31, 89  
subrogado, 20, 31, 32, 33, 34, 35, 91, 104

## **T**

terapia, 18, 24, 26, 33, 48, 64, 80, 81  
toxicidad, 31, 33, 51, 71, 80, 83, 93, 100  
tratamiento, 18, 20, 21, 23, 24, 25, 26, 31, 33, 35,  
36, 48, 75, 78, 80, 86, 89, 92, 93, 94, 97, 99, 100,  
101, 104

## 9 **ABREVIATURAS**

<b>SG</b>	Supervivencia Global
<b>SLP</b>	Supervivencia Libre de Progresión
<b>SLE</b>	Supervivencia libre de Evento
<b>EO</b>	Evento Óseo
<b>TP</b>	Tiempo hasta Progresión
<b>TR</b>	Tasa de Respuesta
<b>SLe</b>	Supervivencia Libre de Evento
<b>TRG</b>	Tasa de Respuesta Global
<b>DSLE</b>	Duración Supervivencia Libre de Enfermedad
<b>EEUU</b>	Estados Unidos
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration
<b>ODAC</b>	Comité Asesor de Fármacos Oncológicos
<b>EMA</b>	Agencia Europea del Medicamento
<b>IARC</b>	Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>GEICAM</b>	Grupo Español de Investigación en Cáncer de Mama
<b>SOLTI</b>	Grupo Académico de Investigación en Cáncer de Mama
<b>ASCO</b>	Sociedad Americana de Oncología Clínica
<b>NCI</b>	Instituto Nacional del Cáncer
<b>CIBOMA</b>	Coalición Iberoamericana de Investigación en Oncología Mamaria
<b>CALGB</b>	Grupo de Cáncer y Leucemia B
<b>ECOG</b>	Grupo Europeo de COlaboración en Oncología
<b>BIG</b>	Grupo Internacional de la Mama
<b>NSABP</b>	Grupo Nacional de Cirugía adyuvante en Mama e Intestino
<b>SWOG</b>	Grupo Oncológico del Sureste
<b>IBCSG</b>	Grupo Internacional de Estudio del Cáncer de Mama
<b>GBG</b>	Grupo Aleman de la Mama
<b>NCI-CTCG</b>	Instituto Nacional del Cáncer- Estudios de Cáncer Ginecológico
<b>TRIO (BIG)</b>	Investigación Traslacional en Oncología
<b>ANN ONCOL</b>	Annals of Oncology
<b>BREAST CANCER RES</b>	Breast Cancer research
<b>BR J CANCER</b>	British Journal of Cancer
<b>J CLIN ONCOL</b>	Journal of Clinical Oncology
<b>J NATL CANCER INST</b>	Journal of National Cancer Institute
<b>N ENGL J MED</b>	New England of Journal Medicine
<b>CRO</b>	Organización de contratación para la Investigación
<b>ICMJE</b>	Comité Internacional de revisores de Revistas Médicas
<b>ICTRP</b>	Plataforma de Registro de Ensayos Clínicos Internacionales
<b>SMO</b>	Site Manegement Organization
<b>CMM</b>	Cáncer de Mama Metastásico
<b>VIH</b>	Virus de Inmunodeficiencia Adquirida

## 10 BIBLIOGRAFÍA

1. Bhatt A. Evolution of clinical research: a history before and beyond James Lind. *Perspect Clin Res* [Internet]. Jan-Mar 2010;1(1):6-10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3149409/>
2. Piantadosi S. *Clinical trials. A methodological perspective*. 2<sup>nd</sup> ed. New York: Wiley Interscience; 2005
3. [http://www.cancertrialshelp.org/hcp\\_content/hcpMainContent.aspx?intAppMode=1](http://www.cancertrialshelp.org/hcp_content/hcpMainContent.aspx?intAppMode=1). Última revisión el 04 de Octubre de 2015
4. Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 4 de abril de 2001 (LCEur 2001, 1529), relativa a la aproximación de las disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano. *Diario Oficial de las Comunidades Europeas*. 1 de mayo de 2001. L. 121/34-44.
5. <http://www.cancer.gov/diccionario?cdrid=45858>. Definición de ensayo clínico. Última revisión el 04 de Octubre de 2015.
6. Martínez Nieto C, coordinadora. *Ensayos clínicos en España. Ética, normativa, metodología y aspectos prácticos*. Madrid: Astellas Pharma; 2010
7. Robertson D, Williams G. *Clinical and translational science: principles of human research*. London: Elsevier; 2009
8. <http://www.un.org/es/documents/udhr/>. Declaración Universal de los derechos humanos. Última revisión el 04 de Octubre de 2015.
9. The Nuremberg Code. In: *Trials of war criminals before the Nuremberg Military Tribunals under Control Council Law* [Internet]. Washington D.C.: US Government; 1949. p. 181-82. Available from <http://www.hhs.gov/ohrp/references/nurcode.html>
10. [http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c\\_es.pdf](http://www.wma.net/es/30publications/10policies/b3/17c_es.pdf). Declaración de Helsinki. Última revisión el 04 de Octubre de 2015.
11. Real Decreto 223/2004, D.D.F., por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. B.O.E. [Internet], núm 33, de 7 de febrero de 2004. Disponible en [http://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/investigacionClinica/docs/rcl\\_2004\\_325.pdf](http://www.aemps.gob.es/legislacion/espana/investigacionClinica/docs/rcl_2004_325.pdf)
12. Real Decreto 824/2010, por el que se regulan los laboratorios farmacéuticos, los fabricantes de principios activos de uso farmacéutico y el comercio exterior de medicamentos y medicamentos en investigación, de 25 de junio de 2010. Disponible en <http://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2010-10827>.
13. Richey EA, Lyons EA, Nebeker JR, Shankaran V, McKoy JM, Luu TH, et al. Accelerated approval of cancer drugs: improved access to therapeutic breakthroughs or early release of unsafe and ineffective drugs? *J Clin Oncol* [Internet]. 2009, Jul;27(26):4398-405. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19636013>
14. Kaitin KI, Bryant NR, Lasagna L. The role of the research-based pharmaceutical industry in medical progress in the United States. *J Clin Pharmacol* [Internet]. 1993 [May];33(5):412-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8331197>
15. Pazdur R. Endpoints for assessing drug activity in clinical trials. *Oncologist* [Internet]. 2008; 13 suppl 2:19-21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18434634>
16. Wilson MK, Collyar D, Chingos DT, Friedlander M, Hi TW, Karakasis K, et al., Outcomes and endpoints in cancer trials: bridging the divide. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015 [Jul]; 16(1):e43-e52. Available from: [http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(14\)70380-8/fulltext?rss=yes](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(14)70380-8/fulltext?rss=yes)
17. Wilson MK, Karakasus K, Oza AM. Outcomes and endpoints in trials of cancer treatment: the past, present and futures. *Lancet Oncol* [Internet]. 2015 [Jan];16(1):e32-e42. Available from: [http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(14\)70375-4/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(14)70375-4/abstract)
18. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Contantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* [Internet]. 2014 [Jul];384(9938):164-172. Available from: [http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(13\)62422-8/abstract](http://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(13)62422-8/abstract)

19. Symmans WF, Peintinger F, Hatzis Ch, Rajan R, Kuerer H, Valero V, et al. Measurement of Residual Breast Cancer Burden to Predict Survival After Neoadjuvant Chemotherapy. *J Clin Oncol* [Internet]. 2007 [Sept 4];25(28):4414-22. Available from: <http://jco.ascopubs.org/content/25/28/4414.full.pdf>
20. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research., Center for Biologics Evaluation and Research. Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints the Approval of Cancer Drugs and Biologics Guidance for Industry Clinical Trial Endpoints the Approval of Cancer Drugs and Biologics Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), May 2007. Available in <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/.../Guidances/ucm071590.pdf>
21. Ferlay J, S.I., Ervik M, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, Parkin DM, Forman D, Bray, F., GLOBOCAN 2012 v1.0. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC. Available fro <http://globocan.iarc.fr/Pages/references.aspx>
22. <http://globocan.iarc.fr>. Incidencia en mundial en cáncer. Última revisión el 04 de Octubre de 2015.
23. Puente J, López-Tarruella S, Ruiz A, Iluch A, Pastor M, Alba E, et al. Practical pronostic index for patients with metastasic recurrent breast cancer: retrospective analysis of 2,322 patients from the GEICAM Spanish El Alamo Register. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2010 [Jul];122(2):591-600. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20063196>
24. Jara Sánchez C, Ruiz A, Martín M, Antón A, Munárriz B, Plazaola A, et al. Influence of timing of initiation of adjuvasnt chemotherapy over suvirval in breast cancer: a negative outco me study by the Spanish Breast Cancer Research Group (GEICAM). *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2007 [Jan];101(2):215-23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16823507>
25. Verma S, McLeod D, Batist G, Robidoux A, Martins IR, Mackey JR. In the end what matters most?. A review of clinical endpoints in advanced breast cancer. *Oncologist* [Internet]. 2011 [Jan 6];16(1)25-35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21212428>
26. Schmidt C. Cooperative groups say NCITrials funding inadequate; some turn to industry. *J Natl Cancer Inst* [internet]. 2007 [Jun 6];99(11):830-37. Available from: <http://jnci.oxfordjournals.org/content/99/11/830.long>
27. American Society of Clinical Oncology: background for update of conflict of interest policy. *J Clin Oncol*, 2003. 21(12): p. 2387-93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23610121>
28. Jiménez, M. and Sociedad Española de Oncología Médica, CLÍNICA Y ENSAYOS CLÍNICOS. LIBRO BLANCO DE LA ONCOLOGÍA. Disponible en: [http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/planif\\_oncologica\\_espana/libroblanco.pdf](http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/sociosyprofs/planif_oncologica_espana/libroblanco.pdf)
29. Calvin Lamas M, Portela Pereira P, Rabuñal Alvarez MT, Martínez Breijo S, Martín Herranz MI, Gómez Veiga F. Coste evitado en medicamentos de ensayos clínicos en cáncer de próstata. *Actas Urol Esp* [Internet]. 2015 [Jun 10];39(7). doi:10.1016/j.acuro.2015.05.002. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S021048061500162X>
30. DiMasi JA, Hanse RW, Grabowski HG. The price of innovation: new estimates of drug development costs. *J Health Econ* [Internet]. 2003 [Mar];22(2):151-85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12606142>
31. [http://csdd.tufts.edu/files/uploads/Tufts\\_CSDD\\_briefing\\_on\\_RD\\_cost\\_study\\_Nov\\_18,\\_2014.pdf](http://csdd.tufts.edu/files/uploads/Tufts_CSDD_briefing_on_RD_cost_study_Nov_18,_2014.pdf). Coste en la investigación de uestos fármacos. Última revisión el 04 de Octubre de 2015.
32. Boccardo F, Rubagotti A, Amoroso D, Mesiti M, Romeo D, Sismondi P, et al. Cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil versus tamoxifenb plus ovarian suppression as adjuvant treatment of estrogen receptor-positive pre-/perimenopausal breast cancer patients: results of the Italian Breast Cancer Adjuvant Study Group 02 randomized trial, boccardo@hp380.it.unige.it. *J Clin Oncol* [Internet]. 2000 [Jul];18(14):2718-27. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10894871>
33. Botenbal M, Creemers GJ, Braun HJ, De Boer AC, Janssen JT, Leys RB, et al. Phase II study comparing doxorubicin and docetxel with fluorouracil, doxorubicin and cyclophosplamide as fiest-line chemoterapy in patients with metastasic breast cancer:



- results of a Dutch Community Setting Trial for the Clinical Trial Group of the Comprehensive Cancer Centre. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 [Oct 1];23(28):7081-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16192591>
34. A prospective randomized trial comparing epirubicin monochemotherapy to two fluorouracil, cyclophosphamide, and epirubicin regimens differing in epirubicin dose in advanced breast cancer patients. *J Clin Oncol* [Internet]. 1991 [Feb];9(2):305-12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1988577>
  35. Jonat W, Howell A, Blomqvist C, Eiermann W, Winblad G, Tyrell C, et al. A randomised trial comparing two doses of the new selective aromatase inhibitor anastrozole (Arimidex) with megestrol acetate in postmenopausal patients with advanced breast cancer. *Eur J Cancer* [Internet]. 1996 [Mar];32A(3):404-12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8814682>
  36. Bishop JF, Dewar J, Toner CG, Smith J, Tattersall MH, Oliver IN, et al. Initial paclitaxel improves outcome compared with CMFP combination chemotherapy as front-line therapy in untreated metastatic breast cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 1999 [Aug];17(8):2355-64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10561297>
  37. Thurlimann B, Keshaviah A, Coates AS, Mouridsen H, Mauriac L, Forbes JF, Paridaens R. A comparison of letrozole and tamoxifen in postmenopausal women with early breast cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 [Dec 29];353(26):2747-57. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16382061>
  38. Beex L, Mouridsen H, Jassem J, Nooij M, Estapé J, et al. Continuous versus intermittent tamoxifen versus intermittent/alternated tamoxifen and medroxyprogesterone acetate as first line endocrine treatment in advanced breast cancer: an EORTC phase III study (10863). *Eur J Cancer* [Internet]. 2006 [Dec];42(18):3178-85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17045796>
  39. Dignam JJ. The role of cancer cooperative groups within the spectrum of cancer care. *Cancer Control* [Internet]. 2004 [Jan-Feb];11(1):55-63. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14749624>
  40. Kelahan A; Catalano R; Marinucci D, The History, Structure, and Achievements of the Cancer Cooperative Groups. *Managed Care & Cancer*, 2001: p. 28-33. Available from: [http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-0-387-33225-3\\_5](http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-0-387-33225-3_5)
  41. Moses H 3<sup>rd</sup>, Matheson DH, Cairns-Smith S, George BP, Palisch C, Dorsey ER. The anatomy of medical research: US and international comparisons. *JAMA* [Internet]. 2015 [Jan 13];313(2):174-189. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25585329>
  42. Peppercorn J, Blood E, Winer E, Partridge A. Association between pharmaceutical involvement and outcomes in breast cancer clinical trials. *Cancer* [Internet]. 2007 [Apr 1];109(7):1239-46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17326054>
  43. Dorman PJ, Counsell C, Sandercock P. Reports of randomized trials in acute stroke, 1955 to 1995. What proportions were commercially sponsored?. *Stroke* [Internet]. 1999 [Oct];30(10):1995-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10512897>
  44. Sociedad Española de Oncología Médica. MANIFIESTO SEOM 2010. Accesible en: [http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/apoyoinvest/manifiesto/MANIFIESTO\\_SEOM\\_130410.pdf](http://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/apoyoinvest/manifiesto/MANIFIESTO_SEOM_130410.pdf)
  45. Cohen GI. Clinical research by community oncologists. *CA Cancer J Clin* [Internet]. 2003 [Mar-Apr];53(2):73-81. Available from: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.3322/canjclin.53.2.73/full>
  46. Bero LA, Rennie D. Influences on the quality of published drug studies. *Int J Technol Assess Health Care* [Internet]. 1996 [Spring];12(2):209-37. Available from: <http://journals.cambridge.org/action/displayAbstract?fromPage=online&aid=4225176>
  47. Peto R, Baigent C. Trials: the next 50 years. Large scale randomised evidence of moderate benefits. *BMJ* [Internet]. 1998 [Oct 31];317(7167):1170-1. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9794846>
  48. Djulbegovic B. Acknowledgment of uncertainty: a fundamental means to ensure scientific and ethical validity in clinical research. *Curr Oncol Rep* [Internet]. 2001 [Sep];3(5):389-95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11489238>
  49. Johansen HK, Gøtzsche PC. Problems in the design and reporting of trials and antitumour agents encountered during meta-analysis. *JAMA* [Internet]. 1999 [Nov 10];282(18):1752-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10568648>

50. Rochon PA, Gurwitz JH, Simms RW, Fortin PR, Felson DT, Minaker JKL, et al. A study of manufacturer-supported trials of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in the treatment of arthritis. *Arch Intern Med* [Internet]. 1994 [Jan 24];154(2):157-163. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8285810>
51. Dickersin K, Ssemenda E, Mansell C, Rennie D. What do the JAMA editors say when they discuss manuscripts that they are considering for publication? developing a schema for classifying the content of editorial discussion. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2007 [Dec];7: 44. Available from: <http://link.springer.com/article/10.1186%2F1471-2288-7-44#/page-1>
52. Yonemori K, Hirakawa A, Ando M, Hirata T, Yunokawa M, Shimizu C, et al. Content analysis for oncology-related pharmaceutical advertising in a peer-reviewed medical journal. *PLoS One* [Internet]. 2012 [Aug 31];7(8): DOI: 10.1371/journal.pone.0044393. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0044393>
53. Easterbrook PJ, Berlin JA, Gopalan R, Matthews DR. Publications bias in clinical research. *Lancet* [Internet]. 1991 [Apr 13];337(8746):867-72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1672966>
54. Ioannidis JP. Effect of the statistical significance of results on the time to completion and publication of randomized efficacy trials. *JAMA* [Internet]. 1998 [Jan 28];279(4):281-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9450711>
55. Horton R, Smith R. Time to register randomised trials. The case is now unanswerable. *BMJ* [Internet]. 1999 [Oct 2];319(7214):865-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10506022>
56. Rising K, Bacchetti P, Bero L. Reporting bias in drug trials submitted to the Food and Drug Administration: review of publication and presentation. *PLoS Med* [Internet]. 2008 [Nov 25];5(11):e217; discussion e217. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2631051/>
57. Seow HY, Whelan P, Levine MN, Cowan K, Lysakowski B, Kowaleski B, et al. Funding oncology clinical trials: are cooperative group trials sustainable?. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 [May 1];30(13):1456-61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22454412>
58. Turner H, Matthews M, Linardatos E, Tell RA, Rosenthal R. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* [Internet]. 2008 [Jan 17];358(3):252-260. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMs065779>
59. Furukawa TA. All clinical trials must be reported in detail and made publicly available. *BMJ* [Internet]. 2004 [Sep 11];329(7466):626. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15361464>
60. Healey D. Let them eat Prozac: the Unhealthy Relationship Between the Pharmaceutical Industry and Depression (Medicine, Culture, and History) [Internet]. New York: Hardcover; 2006. Available from: <http://www.amazon.com/Let-Them-Eat-Prozac-Pharmaceutical/dp/0814736971>
61. Harris G, Berenson A. Pfizer says internal studies show no Celebrex risk. *New York Times, Business section*, 2005. [Feb 5]. Available from: [http://www.nytimes.com/2005/02/05/business/pfizer-says-internal-studies-show-no-celebrex-risks.html?\\_r=0](http://www.nytimes.com/2005/02/05/business/pfizer-says-internal-studies-show-no-celebrex-risks.html?_r=0)
62. Avorn J. Dangerous deception-hiding the evidence of adverse drug effects. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 [Nov 26];355(21):2169-71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17124012>
63. Jadad AR, Carroll D, Jenkinson C, Reynolds DJ, Gavaghan DJ. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: blinding necessary?. *Control Clin Trials* [Internet]. 1996 [Feb];17(1):1-12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8721797>
64. Tobias JS, Baum M, Thornton H. Clinical trials in cancer: what makes for a successful study? *Ann Oncol* [Internet]. 2000 [Nov];11(11):1371-3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11142473>
65. Mello MM, Clarridge BR, Studdert DM. Academic medical centers' standards for clinical-trial agreements with industry. *N Engl J Med* [Internet]. 2005 [May 26];352(21):2202-10. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMs044115>

66. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril, por el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. BOE [Internet]; 1993. 114:14346-62. <https://www.boe.es/boe/dias/1993/05/13/pdfs/A14346-14364.pdf>
67. Rubinstein L. Phase II design: history and evolution. *Chin Clin Oncol* [Internet]. 2014 [Dec]; 3(4):48. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25841529>
68. Gehan EA. The determination of the number of patients required in a preliminary and a follow-up trial of a new chemotherapeutic agent. *J Chronic Dis* [Internet]. 1961 [Apr];13:346-53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/13704181>
69. Fleming TR. One-sample multiple testing procedure for phase II clinical trials. *Biometrics* [Internet]. 1982 [Mar];38(1):143-51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7082756>
70. Simon R. Optimal two-stage designs for phase II clinical trials. *Control Clin Trials* [Internet]. 1989 [Mar];10(1):1-10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2702835>
71. Simon R, Wittes RE, Ellenberg SS. Randomized phase II clinical trialos. *Cancer Treat Rep* [Internet]. 1985 [Dec];69(12):1375-81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4075313>
72. Hunsberger S, Zhao Y, Simon S. A comparison of phase II study strategies. *Clin Cancer Res* [Internet]. 2009 [Oct];15(19):5950-5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2757284/>
73. Thall PF. A review of phase 2-3 clinical trial designs. *Lifetime Data Anal* [Internet]. 2008 [Mar];14(1):37-53. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17763973>
74. Korn EL, Freidlin B, Abrams JS, Halabi S. Design issues in randomized phase II/III trials. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 [Feb 20];30(6):667-71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22271475>
75. Robert NJ. Overall survival in metastatic breast cancer: always our quest but not necessarily a primary endpoint. *Breast Cancer Res Treat* [Internet]. 2010 [Jul];122(1):9-10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20495865>
76. Sherrill B, Amonkar M, Wu, Y, Hirst C, Stein S, Walkr M, et al. Relationship between effects on time-to-disease proffession and overall survival in studies of metastatic breast cancer. *BrJ Cancer* [nternet]. 2008 [Nov 4];99(10):1572-8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2584937/>
77. Conde-Estevez D, Tusquets I, Servitja S, Martínez García M, Salas E, Albanell J. An overview of randomized cklinal trials in metastatic breast cancer: variables affecting regulatory drug approval. *Anticancer Drugs* [Internet]. 2014 [Oct];25(9):992-7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24892723>
78. Buyse M, Burzykowsjki T, Carroll K, Michiels S, Miller LL. Proffession-free survival is a surrogate for survival in advanced colorectal cancer. *J Clon Oncol* [Internet]. 2007 [Nov 20];25(33):5218-24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18024867>
79. Johnson KR, Ringland C, Stokes BJ, Anthony DM, Freenmantle N, Irs A. Response rate or time to progression as predictors of survival in trials of metastatic colorectal cancer or non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Lancet Oncol* [Internet]. 2006 [Sept];7(9):741-6. Available from: [http://www.lancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(06\)70800-2/fulltext](http://www.lancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(06)70800-2/fulltext)
80. Sargent DJ, Wieand HS, Haller DG, Gray R, Benedetti JK, Buyse M, et al. Disease-free survival versus overall survival as a primary end point for adjuvant colon cancer studies: individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *J Clin Oncol* [Internet]. 2005 [Dec 1];23(34):8864-70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16260700>
81. Ng R, Pond GR, Tang PA, MacIntosh PW, Siu LL, Chen Ex- Corelation of change between 2-year disease-free survival and 5-year overall survivalin adjuvant cancer trials from 1966 to 2006. *Ann Oncol* [Internet]. 2008 [Mar];19(3):481-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18029973>
82. Bruzzi P, Del Mastro L, Sormani MP, Bastholt L, Danova M, Focan C, et al. Objective response to chemotherapy as a potential surrogate end point of survival in metastatic breast cancer patients. *J Clon Oncol* [Internet]. 2005 [Aug 1];23(22):5117-25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15955906>
83. Burzykowski T, Buyse M, Piccart-Gebhart, MJ, Sledge G, Carmichael J, Lueck HJ, et al. Evaluation of tumor response, disease control, progression-free survival and time to progression as potential surrogate end points in metastatic breast cancer, *J Clin Oncol*

- [Internet]. 2008;26(12):1987-92. Available from: <https://uhdspace.uhasselt.be/dspace/handle/1942/8258>
84. Miksad RA, Zietemann V, Gothe R, Schwarzer R, Conrads-Frank A, Schnell-Inderst P, et al. Progression-free survival as a surrogate endpoint in advanced breast cancer. *Int J Technol Assess Health Care* [Internet]. 2008;24(4):371-83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18828930>
  85. US Food, Drug Administration. Food and drug administration's safe use initiative collaborating to reduce preventable harm from medications. *J Pain Palliat Care Pharmacother* [Internet]. 2010 [Mar];24(1):76-93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20345207>
  86. Prowell M, Pazdur R. Pathological complete response and accelerated drug approval in early breast cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 [Jun 28];366(26): 2438-41. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1205737>
  87. Von Minckwitz G, Untch M, Blohmer JU, Costa SD, Eidtmann H, Fasching PA, et al. Definition and impact of pathologic complete response on prognosis after neoadjuvant chemotherapy in various intrinsic breast cancer subtypes. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 [May 20];30(15):1796-804. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22508812>
  88. Liedtke C, Mazouni C, Hess KR, André F, Tordai A, Mejia JA. Response to neoadjuvant therapy and long term survival in patients with triple-negative breast cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2008 [March 10];26(8):1275-81. Available from: <http://jco.ascopubs.org/content/26/8/1275>
  89. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2001 [Mar];69(3):89-95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11240971>
  90. Andre F, Puztai I. Molecular classification of breast cancer: implications for selection of adjuvant chemotherapy. *Nat Clin Pract Oncol* [Internet]. 2006 [Nov]; 3(11): 621-32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17080180>
  91. Ignatiadis M, Singhal SK, Desmedt C, Halbe-Kains B, Criscitiello C, Andre F, et al. Gene modules and response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer subtypes: a pooled analysis. *J Clin Oncol* [Internet]. 2010 [Jun 1];30(16):1996-2004. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22508827>
  92. Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, Gallagher ER, Admane S, Jackson VA, et al. Early palliative care for patients with metastatic non-small-cell lung cancer. *N England J Med* [Internet]. 2010 [Aug 19];363(8):733-742. Available from: <http://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa1000678>
  93. Baselga J, Campone M, Piccart M, Burris HA, Rugo HS, Sahmoud T, Noguchi S, et al. Everolimus in postmenopausal hormone-receptor-positive advanced breast cancer. *N England J Med* [Internet]. 2012 [Feb 9];366(6):520-9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1109653>
  94. Wilcken N, Dear R. Chemotherapy in metastatic breast cancer: a summary of all randomised trials reported 2000-2007. *Eur J Cancer* [Internet]. 2008 [Oct];44(15):2218-25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18722111>
  95. Johnson JR, Williams G, Pazdur R. End points and United States Food and Drugs Administration approval of oncology drugs. *J Clin Oncol* [Internet]. 2003 [Apr 1];21(7):1404-11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12663734>
  96. Martell RE, Sermer D, Getz K, Kaitin KL. Oncology drug development and approval of systemic anticancer therapy by the U.S. Food and Administration. *Oncologist* [Internet]. 2013 [Dec 20];18(1):104-11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23263289>
  97. Eiermann W. Trastuzumab combined with chemotherapy for the treatment of HER2-positive metastatic breast cancer: pivotal trial data. *Ann Oncol* [Internet]. 2001 [Jan];12 Suppl 1: p. S57-62. Available from: <http://paperity.org/p/58366492/trastuzumab-combined-with-chemotherapy-for-the-treatment-of-her2-positive-metastatic>
  98. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER 2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER 2. *N England J Med* [Internet]. 2001 [March 15];344(11):783-92. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM200103153441101>
  99. Piccart-Gebhart MJ, Procter M, Leyland-Jones B, Goldhirsch A, Untch M, Smith I, et al. Trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER 2-.positive breast cancer. *N England*

- J Med [Internet]. 2005 [Oct 20];353(16):1659-72. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa052306>
100. Romond EH, Pérez EA, Bryant J, Suman VJ, Geyer CH E, Davidson NE. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N England J Med [Internet]. 2005 [Oct 20];353(16):1673-84. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa052122>
101. Slamon D, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER 2-positive breast cancer. N England Med [Internet]. 2001 [Oct 6];365(14):1273-83. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0910383>
102. Jekunen A. Decision-making in product portfolios of pharmaceutical research and development-managing streams of innovation in highly markets. Drug Des Devel Ther [Internet]. 2014 [Oct 21];8:2009-16. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25364229>
103. Special issue on Marketing and Business Development. Int J Economics Practivces and Theories [Internet]. 2014 [Oct];4(5):monograph. Available from: <http://www.ijept.org/index.php/ijept/issue/view/15>
104. Rivkin SE, Green S, Metch B, Jewell WR, Constanzi JJ, Altman SJ, et al. One versus 2 years of CMFVP adjuvant chemothegraphy in axillary noide-positive and estrogen receptor-negative patients: a Southwest Oncology Group Study. J Clin Oncol [Internet]. 1993 [Sep];11(9):1710-6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8355037>
105. Wood WC, Budman DR, Korzun AH, Cooper MR, Younger J, Hart RD, et al. Dose and dose intensity of adjuvant chemotherapy for stage II node-positive breast carcinoma. N Eng J Med [Internet]. 1994 [May 5];330(18):1253-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8080512>
106. Fountzilias G, Polichronis A, Katsohis K, Gennatas K, Toussis D, Skarlkos D, et al. Cyclophosphamide, mitoxantrone, fluorouracil versus conventional CMF as adjuvant treatment in node-positive breast cancer patients. A Hellenic Cooperative Oncology Group Study. Oncology [Internet]. 1996 [Mar-Apr];53(2):137-46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8604240>
107. Pritchard KI, Rolski J, Papai Z, Mauriac L, Cardoso F, Chang J, et al. Results of a phase II study comparing three dosing regimens of fulvestrant in postmenopausal women with advanced breast cancer (FINDER2). Breast Cancer Res Treat [Internet]. 2010 [Sep];123(2):453-61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20632084>
108. Osborne CK, Pippen J, Jones SE, Parker LM, Ellis M, Come S, et al. Double-blind, randomized trial comparing the efficacy and tolerability of fulvestrant versus anastrozole in postmenopausal women with advanced breast cancer progressing on prior endocrine therapy: results of a North American trial. J Clin Oncol [Internet]. 2002 [Aug 15];20(16):3386-95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12177098>
109. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y, Pérez-Carrión R, Boni C, Monnier A, et al. Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: results of a phase III study of the International Letrozole Breast Cancer Group. J Clin Oncol Internet. 2001 [May 15];19(10):2596-606. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11352951>
110. Goss PE, Ingle JN, Martino S, Robert NJ, Muss HB, Piccart MJ, et al. A randomized trial of letrozole in postmenopausal women after five years of tamoxifen therapy for early-stage breast cancer. N England J Med [Internet]. 2003 [Nov 6];349(19):1793-802. Available from: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa032312>
111. Nabholz JM, Buzdar A, Pollak M, Harwin W, Burton G, Mangalik A, et al. Anastrozole is superior to tamoxifen as first-line therapy for advanced breast cancer in postmenopausal women: results of a North American multicenter randomized trial. Arimidex Study Group. J Clin Oncol [Internet]. 2000 [Nov 15];18(22):3758-67. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11078488>
112. Toi M, Hattori T, Akagi M, Inokuchi K, Orita K, Sugimachi K, et al. Randomized adjuvant trial to evaluate the addition of tamoxifen and PSK to chemotherapy in patients with primary breast cancer. 5-year results from the Nishi-Nipon Group of the Adjuvant Chemoendocrine Therapy for Brerast Cancer Organization. Cancer [Internet]. 1992

- [Nov 15];70(10):2475-83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1423177>
113. Tormey DC, Rosseman MD, Gilchrist KW, Barylant EJ, et al. Adjuvant therapy with a doxorubicin regimen and long-term tomosifen in premenopausal breast cancer patients: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 1992 [Dec];10(12):1848-1856. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1453199>
  114. Gundersen S, Kvinnsland S, Klepp O, Lund E, Haanisdal E, Host H. Chemotherapy with or without high-dose medroxyprogesterone acetate in oestrogen-receptor-negative advanced breast cancer. Norwegian Breast Cancer Group. *Eur J Cancer* [Internet]. 1992;28(2-3):390-94. Available from: <http://europepmc.org/abstract/med/1534248>
  115. Green AK, Reeder-Hayes KE, Corty RW, Basch E, Milowsky MI, Dusetzina SB, et al. The project data sphere initiative: accelerating cancer research by sharing data. *Oncologist* [Internet]. 2015 [May];20(5):464-e20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4425388>
  116. Akaza H, Fukuoka M, Ohtsu A, Usami M, Ikeda T, Alba K, et al. Globalization of clinical trials. *Gan To Kagaku Ryoho* [Internet]. 2003 [Apr];30(4):555-65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12722692>
  117. Falkson CI, Falkson G, Falkson CB, Falkson HC, et al. Mitomycin C + high dose medroxyprogesterone versus cyclophosphamide+doxorubicin plus fluorouracil as first-line treatment for metastatic breast cancer. *Oncology* [Internet]. 1992;49(6):418-421. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1465278>
  118. Beltran M, Alonso MC, Ojeda MB, Izquierdo Font A, Ferrer J, Picó C, et al. Alternating sequential endocrine therapy: tamoxifen and medroxyprogesterone acetate versus tamoxifen in postmenopausal advanced breast cancer patients. *Ann Oncol* [Internet]. 1991 [Jul];2(7):495-9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1832944>
  119. Powles TJ, Jones AJ, Judson IR, Hardy JR, Ashley SE. A randomised trial comparing combination chemotherapy using mitomycin C, mitozantrone and methotrexate (3M) with vincristine, anthracycline and cyclophosphamide (VAC) in advanced breast cancer. *Br J Cancer* [Internet]. 1991 [Aug];64(2):406-10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1892775>
  120. Buzzoni R, Bonadonna G, Valagussa P, Zambetti M. Adjuvant chemotherapy with doxorubicin plus cyclophosphamide, methotrexate, and fluorouracil in the treatment of resectable breast cancer with more than three positive axillary nodes. *J Clin Oncol* [Internet]. 1991 [Dec];9(12):2134-40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1960555>
  121. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature. II. How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients?. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* [Internet]. 1994 [Jan 5];271(1):59-63. Available from: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=361625>
  122. Ross JS, Mlvey GK, Hines EM, Nissen SE, Krumholz HM. Trial publication after registration in ClinicalTrials.gov: a cross-sectional analysis. *PLoS Med* [Internet]. 2009 [Sep];6(9):e1000144. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19901971>
  123. Gotsche PC. Why we need easy access to all data from all clinical trials and how to accomplish it. *Trials* [Internet]. 2011 [cited año mes día];12:249. Available from: <http://www.trialsjournal.com/content/12/1/249>
  124. Cohen D. Complications: tracking down the data on oseltamivir. *BMJ* [Internet]. 2009 [Dec 8];339:b5387. Available from: <http://www.bmj.com/content/339/bmj.b5387>
  125. <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/about-site/history#CongressPassesLawFDAMA>. Historia y regulación de [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) por parte de la FDA. Última revisión el 04 de Octubre de 2015.
  126. Rasmussen N, Lee K, Bero L. Association of trial registration with the results and conclusions of published trials of new oncology drugs. *Trials* [Internet]. 2009 [Dec 16];10:116. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20015404>

